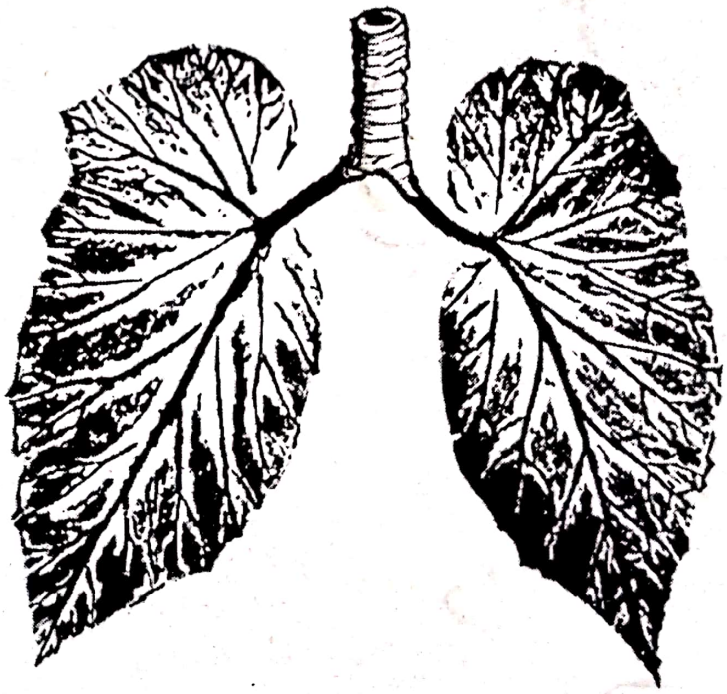
SOCIETATEA ROMANA DE PNEUMOLOGIE
SRP

Pneumologia

REVISTA SOCIETĂȚII ROMÂNE
DE PNEUMOLOGIE

din sumar

- Tuberculoza în Bucureşti în anul 2001
- Infecţia respiratorie cu Moraxella catarrhalis la copil
- Insuficienţa renală acută post-rifampicină
- Chronic alcoholics' knowledge regarding tuberculosis
- Hipoplazia pulmonară
- Îmbolnăvirile cu micobacterii netuberculoase
- Traheobronhomalacie şi traheopatie osteocondroplazică secundară
- De ce să nu fumezi?
- Fumatul pasiv şi implicaţiile sale
- In memoriam: Conf. Dr. Dorin Cioflec



VOLUMUL L
Nr. 4
2001

Scanned with OKEN Scanner

Informaţii pe scurt privind prescrierea

Spectrul antimicrobian: Aerobi Gram-negativi: *Escherichia, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Providencia, Morganella, Vibrio, Yersinia, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobacter, Pseudomonas, Neisseria, Moraxella. Anumiţi paraziţi intracelulari: Legionella, Brucella, Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium-intracellulare.* Aerobi Gram-positivi: stafilococi (în cele mai multe cazuri stafilococii rezistenţi la methicillin sunt rezistenţi şi la ciprofloxacin); susceptibilitatea streptococilor este variabilă. **Indicaţii:** Infecţii ale tractului urinar şi respirator; infecţii din sfera O.R.L.; infecţii pelvine; infecţii abdominale şi hepatobiliare; infecţii osoase şi articulare; infecţii ale pielii şi ale ţesuturilor moi; infecţii severe sistemice; purtători de *Salmonella*; diaree infecţioasă. **Doze zilnice:** Infecţii ale tractului urinar inferior 2 x 250 mg - 500 mg oral, infecţii necomplicate ale tractului urinar superior 2 x 250 mg oral sau 2 x 200 mg intravenos, infecţii complicate ale tractului urinar superior 2 x 500 mg oral, sau 2 x 400 mg intravenos, infecţii severe (pneumonie, osteomielită) 2 x 750 mg oral sau 2 x 400 mg, alte infecţii 2 x 500 mg - 750 mg oral sau 2 x 200 mg - 400 mg intravenos, purtători de *Salmonella* 2 x 750 mg oral. În infecţiile foarte severe (ex. infecţii cu *Pseudomonas aeruginosa*), doza zilnică poate creşte până la 3 x 750 mg oral sau 3 x 400 mg intravenos. Gonoreea acută se tratează foarte eficient cu o singură doză orală de 250 mg - 500 mg sau o doză intravenoasă de 100 mg de ciprofloxacin. Pacienţii vârstnici vor primi doză minimă eficientă ajustată la clearance-ul creatininei şi la severitatea bolii. În caz de disfuncţie renală severă (clearance-ul de creatinină < 20 ml/min sau creatinina serică > 400 µmol/l), doza normală se va administra o dată pe zi sau jumătate din doza normală de două ori pe zi. La pacienţii cu tulburări renale severe, care se află sub hemodializă cronică, doza maximă este de 500 mg la fiecare 24 de ore. Înlocuirea Ciprinol după dializă nu este necesară. **Mod de administrare:** Comprimatele se vor înghiţi întregi cu puţin lichid. Pentru a obţine o absorbţie maximă, medicamentul se va administra pe stomacul gol. O perfuzie de scurtă durată (60 minute) este cea mai potrivită. Concentratul pentru soluţia perfuzabilă se poate folosi doar după ce a fost diluat cu o soluţie adecvată pentru perfuzie (cel mai mic volum este de 50 ml); ca alternativă, se poate adăuga prin injectare într-o perfuzie intravenoasă instalată. Ciprinol nu se va amesteca în soluţii perfuzabile şi injectabile care sunt instabile din punct de vedere fizic sau chimic la pH 3 - 4. **Reacţii adverse:** Tulburări gastrointestinale, ameţeală, cefalee, oboseală, tulburări senzoriale, agitaţie, anxietate, rar tulburări vizuale şi convulsii, presiune intracraniană ridicată, psihoză toxică, halucinaţii, reacţii alergice, rar fotosensibilitate şi reacţii anafilactice, scăderea tensiunii arteriale, hipertensiune, tahicardie paroxistică, dureri musculare şi articulare, reacţii la locul injecţiei, cristalurie, modificări tranzitorii în testele de laborator. Foarte rar, ciprofloxacina poate cauza ruptură de tendon sau tendinită. **Interacţiuni:** Antiacidele (conţinând aluminiu, magnesiu ori calciu), fierul, zincul şi sucralfatul reduc absorbţia de ciprofloxacin; deci Ciprinol se va administra cu 4 ore înainte sau cu 2 până la 4 ore după administrarea acestor medicamente. Administrarea concomitentă de ciprofloxacină şi teofilină sau cofeină poate determina concentraţii plasmatice crescute şi prelungirea perioadei de excreţie a celor două medicamente. Administrarea concomitentă de ciprofloxacină cu anticoagulante poate determina prelungirea timpului de sângerare. Administrarea concomitentă de ciclosporină creşte nefrotoxicitatea acesteia. **Precauţiuni:** Se vor lua măsuri de prevedere la pacienţii vârstnici şi la pacienţii cu tulburări ale SNC, disfuncţie hepatică severă, orice tip de disfuncţie renală şi la pacienţii cu deficienţă de glucozo 6-fosfatdehidrogenază. Se va evita alcalinizarea urinei şi expunerea la soare în timpul tratamentului. Înainte de a începe şi în timpul tratamentului pacientul va fi hidratat adecvat. În ciuda lipsei unei concluzii evidente privind relaţia cauzală cu medicamentul, se recomandă ca pacientul să întrerupă tratamentul în caz de dureri ale tendoanelor şi la primele semne de tendinită. Pacientul va evita activitatea fizică în timpul şi imediat după tratament. Medicamentul poate afecta capacitatea de reacţie a pacientului atunci când se consumă concomitent alcool. **Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la medicament sau la orice alt chimioterapic din familia chinolonelor; sarcină şi alăptare; copii şi adolescenţi, deoarece nu există nici o probă care să excludă efectele negative asupra cartilagiilor articulare în timpul creşterii. Medicamentul se va folosi în aceste perioade numai dacă beneficiul tratamentului depăşeşte riscul potenţial. Dacă tratamentul este indicat mamelor care alăptează, acestea vor trebui să oprească alăptarea. **Mod de prezentare:** 10 comprimate a 250 mg sau 500 mg; 5 fiole a 100 mg/10 ml; flacoane a 100 mg/50 ml şi 200 mg/100 ml.

Informaţii detaliate se pot obţine de la producător.

KRKA

Scanned with OKEN Scanner

Informaţii pe scurt privind prescrierea

Spectrul antimicrobian: Aerobi Gram-negativi: *Escherichia, Salmonella, Shigella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Proteus, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Providencia, Morganella, Vibrio, Yersinia, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobacter, Pseudomonas, Neisseria, Moraxella. Anumiţi paraziţi intracelulari: Legionella, Brucella, Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Mycobacterium avium-intracellulare.* Aerobi Gram-positivi: stafilococi (în cele mai multe cazuri stafilococii rezistenţi la methicillin sunt rezistenţi şi la ciprofloxacin); susceptibilitatea streptococilor este variabilă. **Indicaţii:** Infecţii ale tractului urinar şi respirator; infecţii din sfera O.R.L.; infecţii pelvine; infecţii abdominale şi hepatobiliare; infecţii osoase şi articulare; infecţii ale pielii şi ale ţesuturilor moi; infecţii severe sistemice; purtători de *Salmonella*; diaree infecţioasă. **Doze zilnice:** Infecţii ale tractului urinar inferior 2 x 250 mg - 500 mg oral, infecţii necomplicate ale tractului urinar superior 2 x 250 mg oral sau 2 x 200 mg intravenos, infecţii complicate ale tractului urinar superior 2 x 500 mg oral, sau 2 x 400 mg intravenos, infecţii severe (pneumonie, osteomielită) 2 x 750 mg oral sau 2 x 400 mg, alte infecţii 2 x 500 mg - 750 mg oral sau 2 x 200 mg - 400 mg intravenos, purtători de *Salmonella* 2 x 750 mg oral. În infecţiile foarte severe (ex. infecţii cu *Pseudomonas aeruginosa*), doza zilnică poate creşte până la 3 x 750 mg oral sau 3 x 400 mg intravenos. Gonoreea acută se tratează foarte eficient cu o singură doză orală de 250 mg - 500 mg sau o doză intravenoasă de 100 mg de ciprofloxacin. Pacienţii vârstnici vor primi doză minimă eficientă ajustată la clearance-ul creatininei şi la severitatea bolii. În caz de disfuncţie renală severă (clearance-ul de creatinină ≤ 20 ml/min sau creatinina serică ≥ 400 µmol/l), doza normală se va administra o dată pe zi sau jumătate din doza normală de două ori pe zi. La pacienţii cu tulburări renale severe, care se află sub hemodializă cronică, doza maximă este de 500 mg la fiecare 24 de ore. Înlocuirea Ciprinol după dializă nu este necesară. **Mod de administrare:** Comprimatele se vor înghiţi întregi cu puţin lichid. Pentru a obţine o absorbţie maximă, medicamentul se va administra pe stomacul gol. O perfuzie de scurtă durată (60 minute) este cea mai potrivită. Concentratul pentru soluţia perfuzabilă se poate folosi doar după ce a fost diluat cu o soluţie adecvată pentru perfuzie (cel mai mic volum este de 50 ml); ca alternativă, se poate adăuga prin injectare într-o perfuzie intravenoasă instalată. Ciprinol nu se va amesteca în soluţii perfuzabile şi injectabile care sunt instabile din punct de vedere fizic sau chimic la pH 3 - 4. **Reacţii adverse:** Tulburări gastrointestinale, ameţeală, cefalee, oboseală, tulburări senzoriale, agitaţie, anxietate, rar tulburări vizuale şi convulsii, presiune intracraniană ridicată, psihoză toxică, halucinaţii, reacţii alergice, rar fotosensibilitate şi reacţii anafilactice, scăderea tensiunii arteriale, hipertensiune, tahicardie paroxistică, dureri musculare şi articulare, reacţii la locul injecţiei, cristalurie, modificări tranzitorii în testele de laborator. Foarte rar, ciprofloxacina poate cauza ruptură de tendon sau tendinită. **Interacţiuni:** Antiacidele (conţinând aluminiu, magnesiu ori calciu), fierul, zincul şi sucralfatul reduc absorbţia de ciprofloxacin; deci Ciprinol se va administra cu 4 ore înainte sau cu 2 până la 4 ore după administrarea acestor medicamente. Administrarea concomitentă de ciprofloxacină şi teofilină sau cofeină poate determina concentraţii plasmatice crescute şi prelungirea perioadei de excreţie a celor două medicamente. Administrarea concomitentă de ciprofloxacină cu anticoagulante poate determina prelungirea timpului de sângerare. Administrarea concomitentă de ciclosporină creşte nefrotoxicitatea acesteia. **Precauţiuni:** Se vor lua măsuri de prevedere la pacienţii vârstnici şi la pacienţii cu tulburări ale SNC, disfuncţie hepatică severă, orice tip de disfuncţie renală şi la pacienţii cu deficienţă de glucoză 6-fosfatdehidrogenază. Se va evita alcalinizarea urinei şi expunerea la soare în timpul tratamentului. Înainte de a începe şi în timpul tratamentului pacientul va fi hidratat adecvat. În ciuda lipsei unei concluzii evidente privind relaţia cauzală cu medicamentul, se recomandă ca pacientul să întrerupă tratamentul în caz de dureri ale tendoanelor şi la primele semne de tendinită. Pacientul va evita activitatea fizică în timpul şi imediat după tratament. Medicamentul poate afecta capacitatea de reacţie a pacientului atunci când se consumă concomitent alcool. **Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la medicament sau la orice alt chimioterapic din familia chinolonelor; sarcină şi alăptare; copii şi adolescenţi, deoarece nu există nici o probă care să excludă efectele negative asupra cartilagiilor articulare în timpul creşterii. Medicamentul se va folosi în aceste perioade numai dacă beneficiul tratamentului depăşeşte riscul potenţial. Dacă tratamentul este indicat mamelor care alăptează, acestea vor trebui să oprească alăptarea. **Mod de prezentare:** 10 comprimate a 250 mg sau 500 mg; 5 fiole a 100 mg/10 ml; flacoane a 100 mg/50 ml şi 200 mg/100 ml.

Informaţii detaliate se pot obţine de la producător.

KRKA
SLOVENIA

Reprezentanţa pentru România
Str. Alexandru Constantinescu Nr. 33
Bucureşti, Sector 1
Tel./Fax (1) 224 06 10
(1) 224 23 30

- *Ciprinol poate fi folosit în tratamentul ambulator al infecţiilor tractului respirator.*
- *Penetrează foarte bine în mucoasă şi în mucus, rol important în tratamentul pacienţilor cu bronşită cronică.*
- *Eficient împotriva celor mai frecvent implicate bacterii (inclusiv Pseudomonas aeruginosa şi stafilococi) responsabile pentru pneumoniile intraspitaliceşti.*
- *Potrivit pentru administrare pacienţilor cu insuficienţă renală şi hepatică.*
- *Disponibil sub formă orală şi parenterală ceea ce permite terapia secvenţială.*

Ciprinol

ciprofloxacin

comprimate, 250 mg şi 500 mg
soluţie concentrată pentru perfuzie, 100 mg/10 ml
soluţie perfuzabilă i.v., 100 mg/50 ml şi 200 mg/100 ml

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PNEUMOLOGIA

Revista Societății Române de Pneumologie

Institutul de Pneumologie „Marius Nasta“
Șos. Viilor nr. 90, sect. 5, cod 75239, București

Tel./Fax: 01-337.44.60, 01-337.38.01
Email: srp@cmb.ro

Cont virament: Banca Română pentru Dezvoltare
Sucursala Municipiului București
Lei: 251100996063883; Valută: 251100296063883

Volumul L nr. 4, octombrie-decembrie 2001

Colegiul de redacție

Director de revistă:	Cr. Didilescu
Redactor șef:	Irina Strâmbu
Redactori adjuncți:	Anca Macri, Nicoleta Bîscă
Secretari de redacție:	Dragoș Bumbăcea, Ruxandra Ulmeanu

Membri: Oana Arghir, M. Bogdan, E. Corlan, Elmira Ibraim,
C. Marica, Delia Marta, T. Mihăescu, F. Mihălțan, M. Popescu,
Marilena Răileanu, C. Zamora

I.S.S.N. – 1223–3056

SUMAR

TUBERCULOZA ÎN ROMÂNIA

- *Cr. Didilescu, D. Plopeanu*
  Aspecte ale evoluţiei endemiei de tuberculoză în Municipiul Bucureşti în anul 2001 217

LUCRĂRI ORIGINALE

- *Stela Goţia, Gabriela Coman, Alina Murgu, Evelina Moraru, Irina Badiu, F.C. Popa*
  Corelaţii clinico-terapeutice în infecţia respiratorie cu Moraxella catarrhalis la copil 220
- *A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Z. Ţarevici, T. Mihăescu, M. Covic*
  Insuficienţa renală acută post-rifampicină – complicaţie redutabilă însă puţin cunoscută a tratamentului antituberculos 225
- *Eva Panic, Ivan Panic*
  Chronic alcoholic's knowledge regarding tuberculosis 232

REFERATE GENERALE

- *Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi*
  Hipoplazia pulmonară – aspecte etiopatogenice 236
- *Gabriela Jimborean, Maria Nemeş, Marinela Gabor*
  Îmbolnăvirile cu micobacterii netuberculoase 242

CAZURI CLINICE

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu, Tudor Ciprut, Dragoş Ungureanu, Roxana Nemeş, Eugenia Halic, Ioana Duică, Cristian Marcu*
  Traheobronhomalacie şi traheopatie osteocondroplazică secundară 250

ÎN AJUTORUL PRACTICIANULUI

- *Ştefan Mihăicuţă, Voicu Tudorache*
  De ce să nu fumezi? 258

PUNCTE DE VEDERE

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu*
  Mometazona fuorat: un corticoid care simplifică terapia astmului 261

VERIFICAŢI-VĂ CUNOŞTINŢELE !

- *Fl. Mihălţan, Ioan Cordoş, Ruxandra Ulmeanu, Dragoş Ungureanu, Eugenia Halic*
  Care este diagnosticul tău? Care este atitudinea terapeutică cea mai adecvată? 265

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE COMBATERE A FUMATULUI

- *Fl. Mihălţan, Magdalena Ciobanu*
  Fumatul pasiv şi implicaţiile sale 266

DIN ACTIVITATEA SRP 277

ACTUALITĂŢI, CRONICI, RECENZII 279

IN MEMORIAM

- *Voicu Tudorache*
  Conferenţiar Dr. Dorin Cioflec 283

Scanned with OKEN Scanner

SOMMAIRE

LA TUBERCULOSE EN ROUMANIE

- *Cr. Didilescu, D. Plopeanu*
  Aspects de l'évolution de l'endemie tuberculeuse dans la ville de Bucarest en l'année 2001 217

TRAVAUX ORIGINAUX

- *Stela Goţia, Gabriela Coman, Alina Murgu, Evelina Moraru, Irina Badiu, F.C. Popa*
  Des corrélations cliniques et thérapeutiques dans l'infection respiratoire à Moraxella catarrhalis chez les enfants 220
- *A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Z. Ţarevici, T. Mihăescu, M. Covic*
  L'insuffisance rénale aïgue post-rifampicine: complication redutable peu connue du traitement contre la tuberculose 225
- *Eva Panic, Ivan Panic*
  Chronic alcoholic's knowledge regarding tuberculosis 232

RAPORTS GÉNÉRAUX

- *Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi*
  L'hypoplasie pulmonaire – aspects éthiologiques et pathologiques 236
- *Gabriela Jimborean, Maria Nemeş, Marinela Gabor*
  Les mycobactérioses atypiques 242

CAS CLINIQUES

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu, Tudor Ciprut, Dragoş Ungureanu, Roxana Nemeş, Eugenia Halic, Ioana Duică, Cristian Marcu*
  Un cas de traxhéo-bronchomalacie et trachéopatie ostéo-condroplasique secondaire 250

A L'AIDE DU PRACTICIEN

- *Ştefan Mihăicuţă, Voicu Tudorache*
  Pourquoi ne pas fumer? 258

POINTS DE VUE

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu*
  La mômetasone fuorate: un corticoïde qui simplifie la thérapie de l'asthme bronchique 261

VÉRIFIEZ VOS CONNAISSANCES

- *Fl. Mihălţan, Ioan Cordoş, Ruxandra Ulmeanu, Dragoş Ungureanu, Eugenia Halic*
  Quel est ton diagnostique? Quelle est l'attitude thérapeutique la plus adaptée? 265

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

PROBLEMES DU COMBAT DU TABAGISME

- *Fl. Mihălțan, Magdalena Ciobanu*
  Fumer de maniére passive et ses implications 266

L'ACTIVITÉ DE LA SRP

..... 277

ACTUALITÉS, CHRONIQUES, COMPTE-RENDUS

..... 279

IN MEMORIAM

- *Voicu Tudorache*
  Professeur Dr. Dorin Cioflec 283

Scanned with OKEN Scanner

SUMMARY

TUBERCULOZA IN ROMANIA

- *Cr. Didilescu, D. Plopeanu*
  Aspects of the evolution of TB endemy in Bucharest in 2001 217

ORIGINAL PAPERS

- *Stela Goţia, Gabriela Coman, Alina Murgu, Evelina Moraru, Irina Badiu, F.C. Popa*
  Clinical and therapeutic correlations in Moraxella catarrhalis respiratory infections in children ... 220
- *A. Covic, P. Gusbeth-Tatomir, Z. Tarevici, T. Mihăescu, M. Covic*
  Post-rifampicin acute renal failure – serious but seldom recognized complication of anti TB treatment 225
- *Eva Panic, Ivan Panic*
  Chronic alcoholic's knowledge regarding tuberculosis 232

GENERAL REVIEWS

- *Antigona Trofor, Gabriela Rascarachi*
  Lung hypoplasia – etiologic aspects 236
- *Gabriela Jimborean, Maria Nemeş, Marinela Gabor*
  Diseases caused by non TB mycobacteria 242

CLINICAL CASES

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu, Tudor Ciprut, Dragoş Ungureanu, Roxana Nemeş, Eugenia Halic, Ioana Duică, Cristian Marcu*
  Traheomalacia and secondary tracheopatia osteochondroplasica – a case report 250

TO THE PRACTITIONER

- *Ştefan Mihăicuţă, Voicu Tudorache*
  Why not smoke? 258

POINTS OF VIEW

- *Fl. Mihălţan, Ruxandra Ulmeanu*
  Mometasone fuorate: a corticosteroid simplyfying asthma therapy 261

CHECK-UP YOUR KNOWLEDGE

- *Fl. Mihălţan, Ioan Cordoş, Ruxandra Ulmeanu, Dragoş Ungureanu, Eugenia Halic*
  Which is your diagnosis? Which is the most appropiate attitude? 265

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

PROBLEMS OF SMOKING CONTROL

- *Fl. Mihălţan, Magdalena Ciobanu*
  Passive smoking and its implications 266

SRP ACTIVITY 277

CURRENT EVENTS, CHRONICLES, REVIEWS 279

IN MEMORIAM

- *Voicu Tudorache*
  Professor Dr. Dorin Cioflec 283

Scanned with OKEN Scanner

TUBERCULOZA ÎN ROMÂNIA

Aspecte ale evoluţiei endemiei de tuberculoză în Municipiul Bucureşti în anul 2001

CR. DIDILESCU, D. PLOPEANU[1]

România se confruntă cu un nou val epidemic de tuberculoză, care a cuprins cu intensităţi deosebite tot teritoriul ţării după anul 1985.

Incidenţa tuberculozei este în continuă creştere şi în Municipiul Bucureşti, cea mai mare aglomerare urbană din ţară, la care se adaugă un procent apreciabil de populaţie flotantă, provenită mai ales din judeţele vecine (Giurgiu şi Ilfov), judeţe cu un potenţial epidemiogen foarte ridicat. În localităţile judeţului Ilfov situate la periferia Capitalei şi pentru care se asigură asistenţa antituberculoasă în Bucureşti, incidenţa tuberculozei în anul 2001 a fost de 219,0%ooo.

În anul 2001, incidenţa tuberculozei a crescut în continuare; s-au înregistrat în total 3.078 de bolnavi, dintre care 2.712 bolnavi noi (88,1%) şi 366 bolnavi cu recidivă (11,9%). Incidenţa bolii a atins 154,1%ooo în anul 2001 faţă de 65,9%ooo în 1985 şi 120,6%ooo în 1995 (fig.1).

Riscul de îmbolnăvire prin tuberculoză nu este uniform răspândit pe teritoriul Capitalei; o serie de factori economico-sociali, demografici, etnici determinând diferenţieri importante. În anul 2001 incidenţa pe teritoriile celor 6 sectoare s-a situat la valori între 118,3%ooo în Sectorul 1 şi 202,0%ooo în Sectorul 5 (fig.2).

Incidenţa tuberculozei a fost de 165,6%ooo la bărbaţi şi de 99,6%ooo la femei (fig.3). Structura incidenţei cazurilor cu tuberculoză înregistrate relevă că 84,7% din bolnavi au prezentat tuberculoză pulmonară, 9,3% tuberculoză pleurală şi 6,0% tuberculoze extratoracice (fig.4).

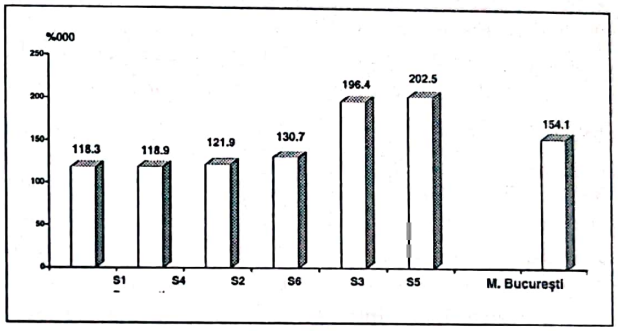


Fig. 2. Incidenţa tuberculozei în Municipiul Bucureşti şi pe sectoare – 2001

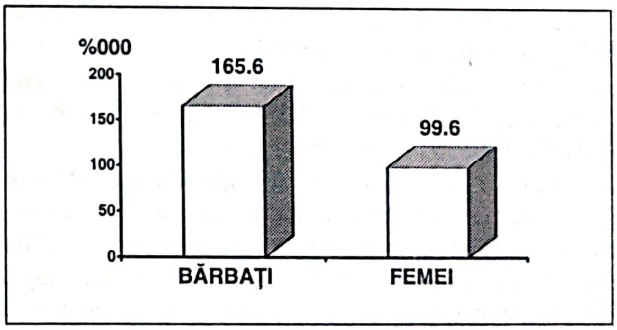


Fig. 3. Incidenţa pe sexe (CN+R) – 2001

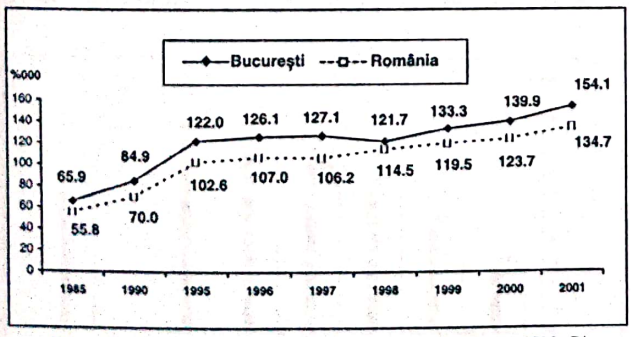


Fig. 1. Incidenţa tuberculozei în Bucureşti şi România (CN+R)

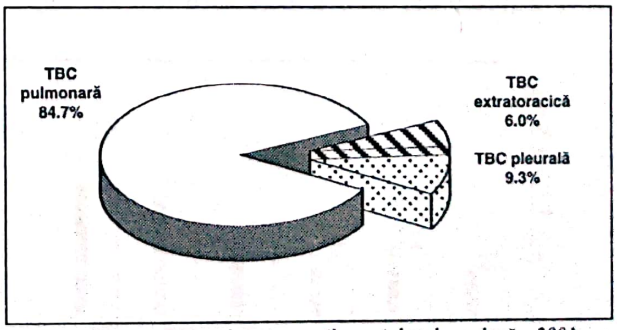


Fig. 4. Structura incidenţei cazurilor noi de tuberculoză – 2001

[1] Institutul Naţional de Pneumologie "Marius Nasta".

Scanned with OKEN Scanner

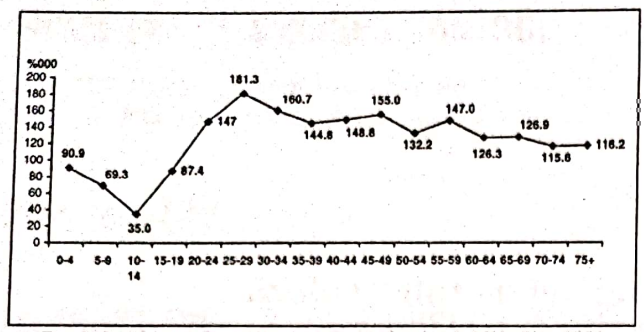


Fig. 5. Incidenţa tuberculozei pe grupe de vârstă (CN+R) – 2001

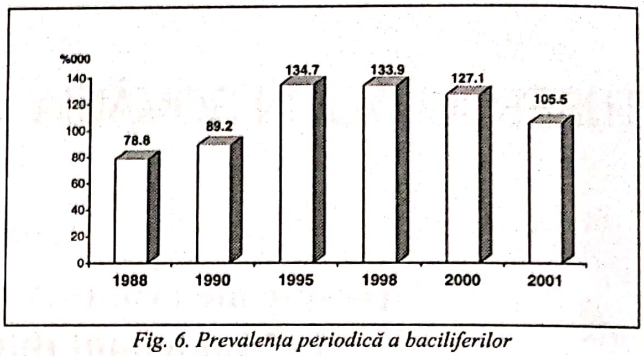


Fig. 6. Prevalenţa periodică a baciliferilor

În legătură cu bolnavii cu tuberculoză pulmonară, din datele de care dispunem, rezultă că în Bucureşti în anul 2001, numai 61,3% din bolnavii respectivi au fost confirmaţi bacteriologic la înregistrare, 88% din aceştia fiind intens contaminatori (M+) până la izolarea lor şi începerea tratamentului în spital.

Rata redusă de confirmare bacteriologică pare a fi în contrast evident cu accesibilitatea asigurată în Bucureşti pentru investigaţia bacteriologică.

Pe grupe de vârstă se remarcă un risc ridicat de îmbolnăvire la copiii de 0-4 ani, o creştere accentuată începând încă de la vârsta de 15 ani, culminând cu un vârf la adulţii tineri de 25-29 de ani, a căror morbiditate este de 181,3%ooo. Spre deosebire de distribuţia pe grupe de vârstă a bolnavilor pe întreaga ţară, riscul cel mai ridicat îl au adulţii tineri de 25-29 de ani. De asemenea, se mai remarcă un risc încă ridicat de îmbolnăvire la vârstnicii de peste 70 de ani (116,2%ooo) (fig.5).

Prevalenţa periodică a bolnavilor eliminatori de bacili a crescut pe teritoriul Municipiului Bucureşti, paralel cu creşterea incidenţei tuberculozei survenită după anul 1995, de la 78,8%ooo în 1985, la 89,2%ooo în 1995 şi 133-134,0%ooo în 1995-1998 (fig.6).

Incidenţa tuberculozei la copii, grupă demografică cu un risc de îmbolnăvire legat direct de densitatea şi virulenţa surselor de contaminare, este în creştere atât în ţară cât şi în Bucureşti. Într-un context epidemiologic determinat de menţinerea densităţii surselor de infecţie la un nivel ridicat, incidenţa tuberculozei în rândurile populaţiei infantile în Bucureşti a crescut în ultimii 6 ani de la 22,9%ooo în 1996 la 60,8%ooo în 2001 (fig.7).

Copiii din sectoarele 5 şi 6 au un risc foarte ridicat de îmbolnăvire, incidenţa tuberculozei fiind în anul 2001 de 76,1%ooo şi, respectiv, 86,1%ooo (fig.8).

Cu 2 ani înainte (1999), Institutul de Pneumologie „Marius Nasta" a efectuat anchete tuberculinice în Capitală, cu care ocazie s-au practicat testări tuberculinice la 15.140 de copii de 1-5 ani din creşe şi grădiniţe din Bucureşti (22%), prevalenţa infecţiei fiind estimată a fi de 5,6%.

Riscul de infecţie şi de îmbolnăvire al populaţiei, cu deosebire a celei infantile, este întreţinut şi de bolnavii cronici, eşecuri ale chimioterapiei. În Bucureşti în anul 2001 existau 198 de bolnavi cronici, 60% din aceştia având MDR, surse de noi infecţii cu bacili chimiorezistenţi.

În structura prevalenţei tuberculozei a survenit o creştere a numărului de bolnavi cu SIDA care fac o tuberculoză activă, în ultimii 2 ani înregistrându-se 59 de asocieri SIDA + tuberculoză (fig.9).

Programul de Control al Tuberculozei urmăreşte în principal optimizarea tratamentului administrat bolnavilor în vederea neutralizării surselor de contaminare. În Bucureşti, se fac eforturi susţinute pentru a asigura administrarea strict supravegheată a tratamentului, chiar şi în faza de tratament ambulator, fază care comportă destule dificultăţi.

Rezultatele tratamentelor administrate bolnavilor cu recidivă sunt net inferioare în comparaţie cu cele ale cazurilor noi: rată de succes mai mică, eşecuri mai multe şi chiar şi o rată crescută de abandonuri.

Datorită unor eforturi susţinute desfăşurate de întreaga reţea de specialitate pentru aplicarea strategiei DOTS

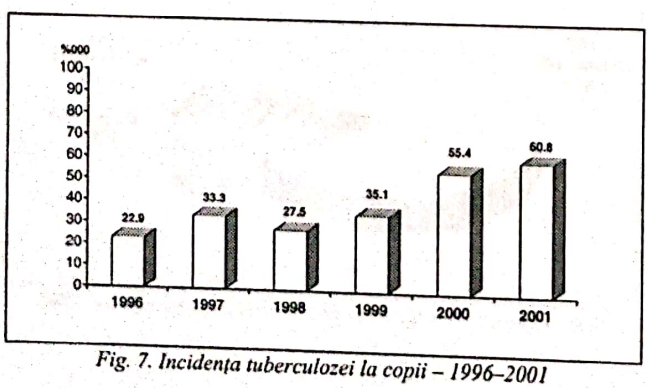


Fig. 7. Incidenţa tuberculozei la copii – 1996–2001

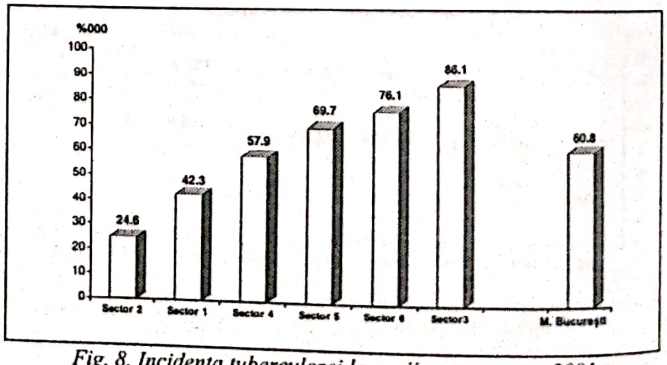


Fig. 8. Incidenţa tuberculozei la copii pe sectoare – 2001

Scanned with OKEN Scanner

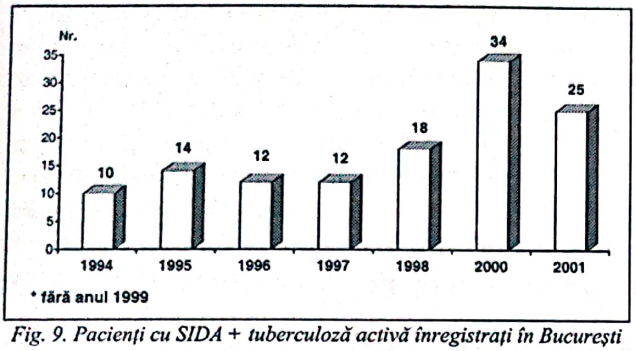


Fig. 9. Pacienţi cu SIDA + tuberculoză activă înregistraţi în Bucureşti

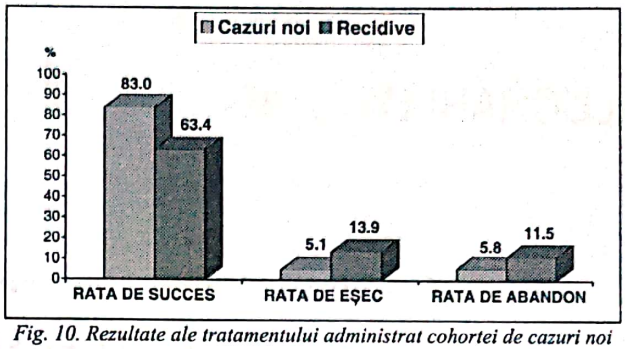


Fig. 10. Rezultate ale tratamentului administrat cohortei de cazuri noi şi recidive cu tuberculoză pulmonaară M+, înregistrate în Bucureşti în anul 2000 (evaluare făcută în anul 2001)

recomandată de OMS, s-a reuşit o îmbunătăţire calitativă evidentă a rezultatelor tratamentului antituberculos. Rata de succes de 83% obţinută în anul 2000 la cohorta de bolnavi de tuberculoză pulmonară şi pozitivi la examenul microscopic se apropie de nivelul de 85% de succese, considerat de OMS ca expresie a unui randament satisfăcător al Programului Naţional de Control al Tuberculozei (fig.10).

Optimizarea primului tratament este esenţială pentru evitarea eşecurilor şi a recidivelor, rata de vindecare a acestora din urmă fiind mult mai redusă decât cea a bolnavilor noi. În mod paradoxal, bolnavii cu recidivă par mai necooperanţi la administrarea corectă a tratamentului în comparaţie cu bolnavii noi. Elocvent în acest sens este faptul că la cohorta de bolnavi cu recidivă din anul 2000, s-au înregistrat 11,5% abandonuri şi 14,2% eşecuri. În realizarea obiectivelor cuprinse în Program, în special în ceea ce priveşte tratamentul şi urmărirea bolnavilor în faza de ambulator este necesar să se obţină o implicare activă a reţelei de medici de familie din Bucureşti pentru a optimiza astfel atât depistarea cât mai promptă a bolii cât şi participarea la administrarea supravegheată a tratamentului la unii bolnavi necooperanţi.

Tuberculoza, care este în creştere de mai bine de 10 ani constituie, în continuare, una din principalele probleme de sănătate publică în Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

LUCRĂRI ORIGINALE

Corelaţii clinico-terapeutice în infecţia respiratorie cu Moraxella catarrhalis la copil

STELA GOŢIA[1], GABRIELA COMAN[2], ALINA MURGU[1], EVELINA MORARU[1], IRINA BADIU[1], F.C. POPA[1]

REZUMAT

Incidenţa crescută a infecţiei respiratorii recidivante/trenante cu Moraxella catarrhalis la copil este explicată de asocierea unor factori de risc (atopie, imunosupresie, boli cronice, malnutriţie, anemie etc.) ce conferă acestei bacterii comensale a tractului respirator activitate potenţial patogenă. Autorii urmăresc identificarea unor corelaţii clinico-microbiologice în infecţia respiratorie recidivantă cu Moraxella catarrhalis pe un lot de 56 copii (0-16 ani) şi utilitatea schemelor de tratament care combină antibioterapia ţintită cu imunomodularea dată de „vacinoidul-Luivac". Eficacitatea acestor scheme s-a reflectat în scăderea numărului de recidive infecţioase (35% cazuri), ameliorarea evoluţiei bolilor cronice, scăderea numărului zilelor şi costului spitalizării.

ABSTRACT

Clinical and therapeutical correlations in Moraxella catarrhalis respiratory infection in children

In chilhood recurrent respiratory infection with Moraxella catarrhalis have high incidence demonstrated by multiple risk factors association (atopia,immunsupresion, chronic diseases,malnutrition) that makes this common bacteria pathogen.

The study was carried on 56 children (0-16years old). Authors try to find correlations between clinical signs and microbiological markers that determine recurrent respiratory infection with Moraxella catarrhalis.

Treatment consisted of association between „target" antibiotherapy and immunomodulation drugs. Efficacy of this treatment was proven by decreased numbers of recurrent infection (in 35% cases comparing to 53% selected cases for immunomodulation), improvement of evolution of chronic diseases, decreased number of days and price of hospitalisation.

RÉSUMÉ

Des corrélations cliniques et thérapeutiques dans l'infection respiratoire à Moraxella catarrhalis chez les enfants

L'incidence des infections réspiratoires recidivantes ou trénantes avec Moraxella catarrhalis chez l'enfant est augmenté par l'association des certains facteurs de risque (l'atopie, l'immunosuppression, la présence des maladies chronique pulmonairs, la malnutrition etc.) qui lui confére ainsi activité potential pathogéne.

Les auteurs ont suivi l'indentifications des corelations clinique et microbiologique dans l'infections réspiratoires récidivantes avec Moraxella catarrhalis chez 56 enfants (0-16ans) et l'utilité des certaines schema du traitement .

L'association la plus efficace a été obtenue avec le traitement combiné par antibiothérapie spécifique avec l'immunomodulation par vaccinoids orales. Nous avons observé une baisse de nombre de récidives infectieuses (chez 35% du 56% des cas sélectionés), l'amélioration clinique et biologique d'évolution des maladies chroniques,la baisse de nombre de jours et du costs d'hospitalisation.

Peste 90% din tulpinile de Moraxella catarrhalis, diplococ gram- negativ, sunt în prezent secretoare de β-lactamaze (BRO1, BRO2), enzime ce mediază rezistenţa la penicilină. Apartenentă la flora comensală, această bacterie oportunistă este responsabilă de o patologie respiratorie nuanţată de vârstă, de anumite condiţii (imunosupresie, boli cronice pulmonare etc.) şi de numeroase cure de antibiotice aplicate la copil în mod empiric sau abuziv.

Studiul îşi propune identificarea corelaţiilor clinico-microbiologice în infecţia respiratorie recidivantă cu Moraxella catarrhalis la copil, urmărindu-se concomitent elaborarea unor criterii pentru alegerea modalităţilor terapeutice, acordând prioritate celor care combină antibioterapia „ţintită" cu imunomodularea cu „vaccinoid-Luivac".

[1] Clinica II Pediatrie – Spitalul de Pediatrie „Sf. Maria" Iaşi.
[2] Laboratorul de Microbiologie – Spitalul de Pediatrie „Sf. Maria" Iaşi.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe un lot de 56 copii (0-16 ani) internaţi în clinică în perioada noiembrie 1999-aprilie 2001, pentru infecţii respiratorii recidivante la care s-a izolat Moraxella catarrhalis.

Scanned with OKEN Scanner

Analiza microbiologică s-a efectuat pe 347 probe selecţionate pe criterii citologice (> 25 PMN/câmp şi <10 celule epiteliale scuamoase, în examinarea la microscop cu mărire x100). Moraxella catarrhalis implicată pe criterii cantitative în examenul microscopic direct, a fost evidenţiată prin teste preliminare (cultură şi testul oxidazei), cu confirmare prin identificare biochimică pe minigalerii Neisseria/Haemophilus BBL Crystal (Becton-Dickinson), testarea pentru producerea de ß-lactamază realizându-se prin testul cu nitrocefin (Dry Slide, Becton Dickinson).

S-au urmărit următorii parametri:

- anamnestic: tipul şi numărul curelor de antibiotice efectuate ambulator;
- raportul vârstă – patologie respiratorie – spectru etiologic;
- investigaţii paraclinice: sdr. inflamator, modificări imunologice şi radiologice;
- tratament antibiotic empiric şi/sau „ţintit" la cazurile selectate +/-imunomodulare cu extract antigenic polibacterian (Luivac).

Criterii pentru selecţia antibioterapiei utilizate în lot:

- cultura + antibiograma;
- severitatea manifestărilor clinice;
- evoluţia bolii;
- tratamente numeroase cu antibiotice anamnestic (rezistenţă microbiană);
- răspuns clinic bun la ≤ 72 ore de la iniţierea antibioterapiei;
- existenţa altor factori de risc pentru dezvoltarea rezistenţei microbiene (vârsta < 5 ani, hospitalism, imunosupresii etc.);
- vârsta şi alergia la unele antibiotice ce limitează paleta opţională.

Criterii de selecţie a bolnavilor pentru imunomodulare:

- > 6 infecţii/an tratate cu antibiotice;
- alterări imunologice (hipogamaglobulinemie, creşteri IgE, atopie familială).

REZULTATE

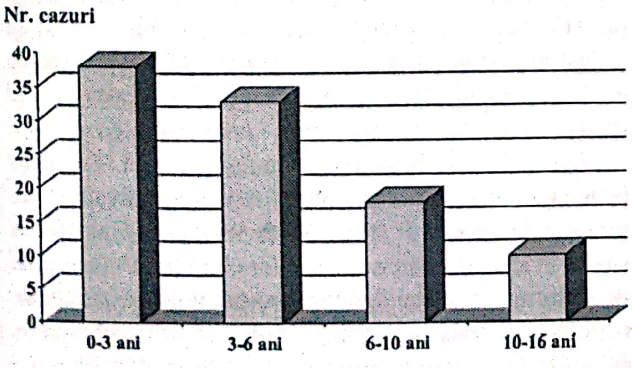


Fig. 1. Corelaţia vârstă-infecţie

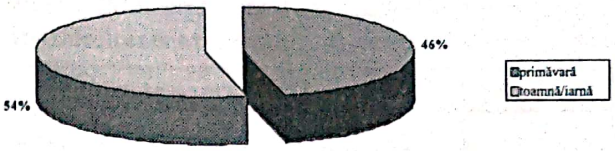


Fig. 2. Relaţia sezon-infecţie

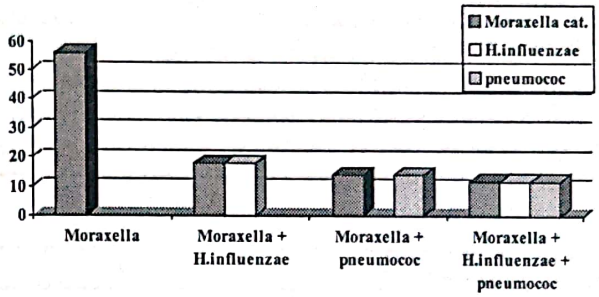


Fig. 3. Spectrul etiologic al infecţiei respiratorii

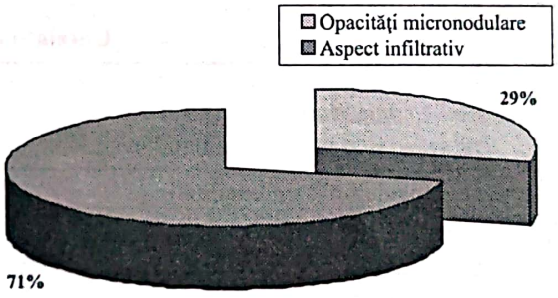


Fig. 4. Aspecte radiologice în infecţia respiratorie cu Moraxella cat. investigaţie radiologică – 69% cazuri; neinvestigaţi – 31% cazuri

În 53% cazuri selectate conform criteriilor amintite s-a asociat tratamentul imunomodulator cu lizat bacterian polivalent ce include şi fracţiuni Ag pentru Moraxella catarrhalis, obţinându-se scăderea incidenţei puseelor infecţioase la 35% din aceştia.

DISCUŢII

Moraxella catarrhalis face parte din flora comensală a căilor respiratorii superioare, însă ocazional se găseşte şi pe mucoasa conjunctivală şi tract genital. S-a dovedit în prezent existenţa unui raport direct între vârstă şi rata colonizării. Astfel în primii 2 ani de viaţă, rata colonizării este de 78% (6), ajungând în perioada 4-15 ani la 7% (5), această reducere a portajului părând a fi în relaţie cu apariţia anticorpilor specifici de tip Ig2, Ig3 (5). În ultimii ani a crescut numărul raportărilor privind infecţia cu această bacterie, modificările patogenităţii acesteia fiind încă neprecizate în totalitate (7, 12). Astfel, asistăm în prezent la o modificare a prevalenţei şi spectrului etiologic al infecţiilor respiratorii acute la copil: Streptococcus pneumoniae (35-42%), Haemophilus influenzae (21-28%),

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Structura manifestărilor respiratorii pe grupe de vârstă

Nr. cazuri	Simptome respiratorii	0–3 ani	3–6 ani	6–10 ani	> 10 ani
8	Tuse cronică persistentă	2	5*	1	–
3	Adenoidită cronică	–	2	1	–
4	Laringită	3	1	-	–
14	Pneumopatie trenantă	5*	6*	2	1
10	Astm bronşic	–	3	5*	2

* asociere Moraxella catarrhalis + H. influenzae/pneumococ

Tabelul II

Parametri biologici

Test	Valori patologice (% cazuri)	Valori normale (% cazuri)	Netestaţi (% cazuri)
Sdr. inflamator	89↑	11	–
γ globuline	10↓	37	53
IgE	24↑	18	58

Tabelul III

Corelaţii clinico-terapeutice

Antibiotice	Moraxella cat.	Moraxella cat. + H. influenzae/ pneumococ	Durata tratament (zile)
β - lactamine (penicilină, amoxicilină)	4	-	10
Amoxicilina + ac. clavulanic	8	3	7
Cef. Gen. II/III (cefuroxime, cefotaxime, ceftriaxone)	5	8	5 ± 3
Fluorochinolone	-	5	5 ± 3
Macrolide (claritromicină, roxitromicină)	5	2	7
Spyramicină (rovamicină)	-	5	7

Moraxella catarrhalis (21-28%), streptococcus pyogenes (3-7%), anaerobi (3-7%) (16).

Studiul nostru s-a efectuat pe un lot de 56 copii cu vârste cuprinse între 0-16 ani, care prezentau infecţii respiratorii trenante şi/sau recidivante la care s-a izolat Moraxella catarrhalis singură (58% cazuri) sau în asociere cu: Haemophilus influenzae (18% cazuri) şi pneumococ (13% cazuri) (fig. 3) Tripla asociere bacteriană a fost evidenţiată la 11% cazuri, 52% din acestea fiind copii cu vârsta mai mică de 6 ani, ce par să favorizeze aderenţa germenilor la celulele orofaringiene. Incidenţa maximă a infecţiei a fost în sezonul toamnă-iarnă (54% cazuri), în acord cu datele de literatură ce acordă prioritate acestui sezon privind creşterea ratei colonizării (Ohio-SUA, rata colonizării este de 46% iarna faţă de 9% vara) şi infecţiei respiratorii, date puţin variabile cu zona geografică (17), (fig. 2).

Structura manifestărilor respiratorii pe grupe de vârstă a cuprins pe lotul studiat: tuse cronică/persistentă 17,8% cazuri, cu incidenţă relativ egală la grupele de vârstă 0-3 ani şi 3-6 ani, laringită 7,14% cazuri predominant la grupa 0-3 ani, adenoidită acută 5,36% cazuri peste vârsta de 3 ani, acutizări sub formă de crize cu grade variate de severitate la bolnavii astmatici, 26,79% cazuri din care 21,43% la copilul > 6 ani, pneumopatii trenante 42,86 % cazuri, din care 45,83% la grupa de vârstă > 6 ani (tabel I). Cazurile care au prezentat patologie rinosinusală sau otică au fost excluse din studiu prin nepracticarea culturii din aspiratul sinusal sau secreţie otică. Studiile de literatură precizează izolarea bacteriei în 23,5% cazuri de tuse persistentă şi 50% din cazurile de laringită acută (8, 16). Seddon şi colaboratorii au evidenţiat un nivel ridicat al portajului la copilul astmatic (70-75%) faţă de copilul normal (33%), în anumite condiţii aceasta putând creşte eliberarea de histamină, favorizând criza (14).

Agresivitatea bacteriei manifestată prin creşterea incidenţei infecţiei respiratorii acute recidivante sau trenante în special la copilul sub vârsta de 6 ani (63% cazuri în lot), este determinată şi/sau întreţinută de o sumă de factori predispozanţi: alterarea epiteliului respirator de o infecţie virală anterioară, boli cronice pulmonare, statusul de imunosupresie (hipogamaglobulinemie-17,86% cazuri) sau atopie (creşteri ale nivelului IgE serice

Scanned with OKEN Scanner

totale în 42,86% cazuri), prematuritatea, malnutriţia proteino-calorică severă, anemia (2). Ioannidis J. (10) a evidenţiat însă în 28,3% cazuri prezenţa infecţiei cu Moraxella catarrhalis la pacienţi imunocompetenţi fără factori de context favorizanţi. Pe de altă parte, Abulhammour (1) evidenţiind prezenţa infecţiei la copilul imunocompromis (ex: siklemie, infecţie HIV, leucopenie etc), exprimată ca otită, sinuzită, pneumopatie, atrage atenţia asupra riscului de bacteriemie şi necesităţii ridicării prezumpţiei de infecţie cu Moraxella catarrhalis la aceşti bolnavi, la care riscul de septicemie şi deces se ridică la aproximativ 25%.

Cel mai frecvent, infecţia cu Moraxella catarrhalis realizează aspect infiltrativ difuz radiologic, totuşi asocierea cu alte bacterii poate realiza aspect de microopacităţi nodulare, evidenţiat la 29% din cazurile investigate (fig. 4).

Iniţial bacteria a fost descrisă ca susceptibilă la tratamentul cu penicilină, însă apariţia noilor suşe ß-lactamazo-producătoare raportate pentru prima dată în literatura de specialitate în 1977, modifică repertoarul terapeutic. În prezent, peste 90% din suşele de Moraxella catarrhalis sunt producătoare de ß-lactamaze (BRO1, BRO2). Pe lotul studiat toate tulpinile izolate au fost producătoare de ß-lactamază. În consens cu aceste date, studiile actuale nu mai recomandă utilizarea penicilinei, ampicilinei sau amoxicilinei în tratamentul infecţiei respiratorii cu Moraxella catarrhalis (4). Pe lotul studiat tratamentul medicamentos a fost corelat cu antibiograma, tipul patologiei respiratorii aferente şi prezenţa bacteriei în monocultură sau asociere.

Astfel, în infecţia cu Moraxella catarrhalis fără asociere cu alte bacterii, de elecţie s-au utilizat amoxicilina + acid clavulanic (augmentin) în 21,43% cazuri, macrolide (claritromicină, roxitromicină) la 12,5% cazuri, durata medie a tratamentului fiind de 7 zile în ambele situaţii.

În infecţiile respiratorii joase fără asociere microbiană, s-au utilizat cefalosporine de generaţia II/III (9% cazuri), şi mai puţin fluorochinolone (3,57% cazuri), durata medie de tratament fiind net ameliorată (5 ± 3 zile).

În prezenţa asocierii microbiene exprimată clinic prin infecţie de căi respiratorii joase sau în contextul unor boli cronice preexistente (astm bronşic) s-au utilizat: cefalosporine de generaţia II/III (17,86% cazuri), fluorochinolone (14,29% cazuri), spiramycina (7,14% cazuri), amoxicilină + acid clavulanic (7,14% cazuri), macrolide (7,14% cazuri) (tabel III).

Penicilinele (penicilina G, amoxicilina) utilizate în 8,93% cazuri cu infecţie de căi respiratorii superioare cu Moraxella catarrhalis au necesitat administrare în medie de 10 zile, suşa bacteriană fiind determinată ca sensibilă prin metoda difuzimetrică. Discordanţele între sensibilitatea bacteriei faţă de peniciline în antibiogramă şi răspunsul terapeutic la acestea a fost semnalat şi de alţi autori. Din acest motiv NCCLD (SUA) recomandă utilizarea penicilinelor după determinările de specificitate confirmate pe baza testului cu Nitrocefin.

Studii actuale de literatură (4, 16) recomandă în infecţia cu Moraxella catarrhalis utilizarea următoarelor antibiotice: amoxicilina + acid clavulanic, macrolide cu efect bacteriostatic (claritromicină, azithromicină), în formele severe cefalosporine de generaţia II/III administrate parenteral, fluorochinolone cu efect bactericid în cazurile atent selectate (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Utilizarea altor antibiotice (vancomicina, clindamicina, cefaclor, aminoglicozide) în infecţia respiratorie cu această bacterie nu şi-au dovedit eficacitatea (3, 15).

La bolnavii care au asociat factori de risc, 53% cazuri (hipogamaglobulinemie, atopie cu istoric familial de astm şi creşteri IgE, malnutriţie proteino-calorică, anemie severă, cure numeroase de antibiotice anterioare etc.), s-a asociat antibioterapiei, imunomodularea cu lizat bacterian polivalent (Luivac) ce include şi fracţiuni antigenice pentru Moraxella catarrhalis. Urmărirea în evoluţie a acestor bolnavi prin controale regulate la intervale de 3 luni, 6 luni, 1 an a dovedit rărirea recurenţelor puseelor infecţioase la 35% din aceştia, reducerea zilelor şi costului spitalizării, ameliorarea evoluţiei bolilor cronice.

CONCLUZII

1. Prezenţa unor factori de risc (atopie, hipogamaglobulinemie, boli cronice pulmonare etc.) favorizează apariţia infecţiei cu Moraxella catarrhalis.
2. Prezenţa infecţiei cu această bacterie cu caracter sezonier s-a corelat cu afectarea căilor respiratorii inferioare la vârstele mici, biologic cu prezenţa cvasiconstantă a sindromului inflamator, aspectul radiologic variind mai ales în situaţiile de co-infecţie.
3. Examinarea microbiologică în condiţii optime asociată cu criteriile citobacteriologice de confirmare a etiopatogenităţii este esenţială pentru diagnosticul pozitiv, diferenţiind infecţia de statusul de „colonizare" care nu necesită antibioterapie.
4. Tratamentul antibiotic efectuat conform antibiogramei a utilizat în monoinfecţie prioritar amoxicilina+acid clavulanic iar în co-infecţie, cefalosporine de generaţia II/III, fluorochinolone. Asocierea cu imunomodularea (Luivac) în cazurile selectate conform criteriilor enunţate (53% cazuri) a demonstrat la controalele efectuate în evoluţie scăderea numărului de recidive infecţioase (35% cazuri).
5. Eficacitatea asocierii antibioterapiei „ţintite" cu imunomodularea s-a reflectat în scăderea numărului zilelor şi costului spitalizării, ameliorarea evoluţiei bolilor cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. **Abuhammour W.M.** et al. – Moraxella catarrhalis bacteriemia: A 10 Year Experience, South Med. J., 92: 1071-1074, 1999.

2. **Berner R., Schumacher R.F., Brandis M.** et al. – Colonization in Infection with Moraxella catarrhali in Childhood, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, vol. 15: 506-509.

3. **Brown B.A.** et al. – Tetraczcline and erythromycin resistance among clinical isolates of Branhamella catarrhalis.Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1989, 33: 1631-1633.

4. **Doern G.V., Brueggemann A.B.** et al. – Prevalence of antimicrobial resistance among 723 outpatient clinical isolates of Moraxella catarrhalis in the United States in1994 and 1995: results of a 30 centre national surveillance study; Antimicrobial Agents and Chemotherap Y, 1996, 40: 2884-2886.

5. **Ejlertsen T., Thisted E.** et al. – Branhamella catarrhalis children and adults.A study of prevalence, time of colonisation and association with upper and lower respiratory tract infections, Journal of Infection, 1994, 29: 23-31.

6. **Faden H., Harabuchi J., Hong J.J.** – Epidemiology of Moraxella catarrhalis inchildren during the first two years of life:relationshipto otitis media,Journal of Infectious Diseases, 1994, 169: 1312-1317.

7. **Goldblatt D., Turner M. V.** et al. – Branhamella catarrhalis: antigenic determinants and the development of the IgG subclass response in childhood, Journal of Infectious Diseases 1990, 162: 1128-1135.

8. **Gotfarb P., Brauner A.** – Children with persistent cough outcome with treatment and role of Moraxella catarrhalis, Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 1994, 26: 545-551.

9. **Gregor MC.K., Chang B.J.** – Moraxella catarrhalis: Clinical Significance, Antimicrobial Susceptibility and BRO Beta-lactamases, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1998, 17: 219-234.

10. **Ioannidis J. P. A.,** et al. – Spectrum and significance of bacteriemia due to Moraxella catarrhalis, Clinical Infectious Diseases, 1995, 21: 390-397.

11. **Meyer G.** et al. – Moraxella catarrhalis bacteriemia in children, Clin. Pediatr. 1995, 36: 146-150.

12. **Murphy T.F.** – Branhamella catarrhalis:epidemiology, surface antigenic structure, and imune response, Microbiological Reviews, 1996, 60: 267-279.

13. Report of the Commitee on Infectious Diseases 25-th Edition: Moraxella catarrhalis Infections, American Academy of Pediatrics, 2000.

14. **Seddon P. C.** et al. – Branhamella catarrhalis clonisations in preschool asthnatics, Pediatric Pulmunology, 1992, 13: 133-135.

15. **Spencer R. C., Wheat P.F.** – In vitro activity of roxithromycin against Branhamella catarrhalis in Childhood, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1996, vol. 15:506-509.

16. Supplement to Otolaringology-Head and Neck Surgery: Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis, vol. 123,no.1, part 2, 2000: 1-30.

17. **Vaneechoutte M.** et al. – Respiratory tract carrier rates of Moraxella catarrhalis in adults and children and interpretaion of the isolation of Moraxella catarrhalis from sputum, Journal of Clinical Microbiology, 1990, 28:2676-2680.

18. **Wallace R.J., Nash D.R.** et. al. – Antibiotic susceptibilities and drug resistance in Moraxella catarrhalis, American Journal of Medicine, 1990, 88, Supplement 5A: 46-50.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

Scanned with OKEN Scanner

Insuficienţa renală acută post-rifampicină – complicaţie redutabilă, însă puţin cunoscută a tratamentului tuberculostatic

A. COVIC[1], P. GUSBETH-TATOMIR[1], Z. ŢAREVICI[2], T. MIHĂESCU[2], M. COVIC[1]

REZUMAT

Insuficienţa renală acută (IRA) post-rifampicină (RMP) reprezintă o complicaţie puţin (re-)cunoscută pe plan naţional şi internaţional a tratatmentului tuberculostatic. Disfuncţia renală care survine consecutiv administrării (în special discontinue) de RMP este cel mai frecvent secundară nefritei interstiţiale acute prin mecanism alergic. Sunt descrise şi au fost evidenţiate şi în lotul nostru, cu o frecvenţă mult mai rară, necroza tubulară acută sau afectarea glomerulară exprimată fie prin glomerulonefrită rapid progresivă, fie prin sindrom nefrotic. Asociat acestor manifestări renale severe, însoţite de anurie şi necesitînd de regulă terapie hemodialitică, trăsături clinice importante sunt reprezentate de anemia hemolitică autoimună, trombocitopenia, disfuncţia hepatică şi tulburările gastro-intestinale.

Autorii trec în revistă propria experienţă (60 de cazuri), reprezentând jumătate din cazuistica publicată pe plan mondial. Sunt discutate principalele cauze ale prevalenţei relativ ridicate ale IRA post-RMP în România: terapia discontinuă, bisăptămânală, cu RMP, incidenţa ridicată a tuberculozei, lipsa de complianţă la tratamentul tuberculostatic, posibila contribuţie a unor substanţe adjuvante din capsula de RMP. Este detaliat profilul clinic, biologic şi evolutiv al acestei entităţi redutabile şi subapreciate. Autorii trec în revistă, comparativ, experienţa internaţională în ceea ce priveşte IRA post-RMP, discutându-se mecanismele etiopatogenice, conturându-se astfel în premieră portretul robot, "de finețe", al acestei entităţi clinice.

ABSTRACT

Post - rifampicin acute renal failure - serious but seldom recognized complication of the antiTB treatment

Post - rifampicin (RMP) acute renal failure (ARF) is a complication seldom recognized of the antiTB treatment worldwide. The renal failure which occurs especially after intermittent administration of RMP is most frequent due to acute interstitial nephritis by allergic mechanism. In our study we found very few cases of acute tubular necrosis or glomerular lesions revealed by rapidly progressive glomerulo-nephritis or nephrotic syndrome. The renal lesions, accompanied by anuria and usually needing hemodialysis, were associated to auto-immune hemolytic anemia, trombocytopenia, hepatic failure and gastro-intestinal disturbances.

The authors review their experience (60 cases), representing about half of the cases published worldwide. The main causes of this high prevalence of post-RMP ARF in Romania are discussed: intermittent twice-a-week RMP treatment, high incidence of TB, lack of compliance to treatment, possible contribution of some by-substances in RMP capsule. We described the clinic, biology and evolution of this dangerous and underestimated entity. We compared our experience with the published data, discussing the etiology and pathogenesis, trying to design the fine portrait of this ailment.

RÉSUMÉ

L'insuffisance rénale aïgue post -rifampicine: complication redutable peu connue du traitement contre la tuberculose

L'insuffisance rénale aïgue (IRA) post - rifampicine (RMP) est une complication peu connue partout dans le monde du traitement antiTB. L'insuffisance rénale qui survient après l'administration (surtout intermitente) de la RMP est le plus souvent secondaire à la nephrite intersitielle aïgue par mécanisme allergique. On a decrit, même dans notre groupe, des cas de necrose tubulaire aïgue ou d'atteinte glomérulaire exprimé par glomerulo-nephrite rapide progressive ou par syndrôme nephrotique. Les altérations rénales sévères, avec anurie et nécessitant souvent une hémo-dialise, ont été accompaniés par l'anémie hémolitique auto-imune, la trombocytopenie, l'insuffisance hépatique et des troubles gastro-intestinalles.

Les auteurs font une revue de l'experience propre (60 cas), signifiant la moitié des cas raportés dans le monde. On discute les principales causes de la prevalénce rélativement haute de l'IRA post - RMP en Roumanie: la thérapie intermitente à RMP, à deux fois par semaine, la haute incidence de la TB, la manque de compliance au traitement, la possible contribution des substances adjuvantes dans la capsule de RMP. On detaille le prophile clinique, biologique et d'évolution de cette entité redutable et souséstimée. Les auteurs font une comparaison de l'experience internationale concernant l'IRA post - RMP, en discutant les mécanismes pathogeniques, en esseyant de crayoner le „portrait - robot" de cette entité clinique.

[1] Clinica Medicală IV-Nefrologie, Spitalul Nr. 2 "C.I. Parhon", Iaşi.
[2] Clinica de Pneumoftiziologie Iaşi.

INTRODUCERE

Rifampicina (RMP) este un tuberculostatic major şi un agent antistafilococic de rezervă. Incidenţa tuberculozei este în creştere în lume şi în mod particular în România, unde, după o reducere importantă în prima parte a anilor '80, s-a constatat o dinamică ascendentă, de la 61‰ în 1985 la 70‰ în 1990 şi 121,9‰ în 2000 (*Stoicescu* et al, ref. 1). Regimul tuberculostatic standard utilizat în România în perioada 1988-1996, de un particular interes pentru articolul de faţă, recomandă administrarea în doză discontinuă, bisăptămânală, a rifampicinei (RMP). În acest context, autorii au constatat o creştere importantă a incidenţei insuficienţei renale acute post-rifampicină (IRA post-RMP), seria de 60 de cazuri comunicate în premieră în literatură în 1998 reprezentând circa 50 % din cazuistica mondială la acea dată (*Covic* et al, *Nephrol Dial Transplant*, 1998, ref. 2). IRA post-RMP este în continuare sporadic raportată în literatură: 7 alte cazuri în intervalul 1998-2001 (3, 4, 5), iar în experienţa noastră, incidenţa acestei complicaţii a tratamentului tuberculostatic este în scădere – circa 2 cazuri pe an pentru întreg teritoriul Moldovei (date nepublicate). Explicaţiile acestei reduceri importante a morbidităţii renale legate de terapia tuberculostatică rezidă, probabil, în trecerea la administrarea trisăptămânală a RMP, în eliminarea unor aditivi ai capsulelor de RMP (suspectaţi a fi în parte responsabili de unele cazuri de IRA "post-rifampicină"), în conştientizarea pericolului pe care îl reprezintă nefrotoxicitatea RMP şi, în consecinţă, a campaniei medicale declanşate în ultimii 5 ani în aria geografică coordonată metodologic de Clinica de Nefrologie Iaşi. Chiar şi în acest context, "portretul robot" al IRA post-RMP trebuie cunoscut de către medicul pneumolog, medicul de familie, internist, în perspectiva recunoaşterii şi tratamentului corect al acestei redutabile complicatii a terapiei tuberculostatice.

NEFROTOXICITATEA RIFAMPICINEI – DATE GENERALE

Toxicitatea renală a RMP a fost raportată sporadic în literatura de specialitate. De la prima prezentare de caz din 1971 a lui *Poole* şi col. (6) şi până în 1998, când autorii prezentului articol au comunicat o serie largă (2), fuseseră publicate 54 cazuri de insuficienţă renală acută indusă de RMP (7-62). Deteriorarea funcţiei renale se produce în mod tipic acut, *după reintroducerea* RMP (8-13, 20, 28-31, 33, 35-37, 42-46), determinată fiind de către un proces de *necroză tubulară acută* şi/sau de *nefrită interstiţială acută* (11, 14-21). Totuşi, unii autori au raportat apariţia IRA post-RMP în cursul administrării *continue* a tuberculostaticului sau, mult mai rar, după prima doză de RMP (18-19, 21-24, 26-27, 32, 41, 48). În plus faţă de leziunile renale interstiţiale prin mecanism imunoalergic, care sunt de aşteptat, s-au descris leziuni *glomerulare* izolate sau asociate celor interstiţiale (17). Aceste situaţii se prezentau clinic ca glomerulonefrita rapid progresivă (7, 25, 26) sau chiar ca sindrom nefrotic (nefropatie glomerulară cu leziuni minime, cu sau fără afectare interstiţială) (4, 21, 27, 28).

IRA post-RMP se asociază cu anemie hemolitică autoimună (3, 10, 11, 13, 20, 23, 26, 30-33, 53, 57), câteodată îmbrăcând un tablou clinic sever (3, 11, 13, 32-33), trombocitopenie (20, 32-33, 35, 62), coagulare intravasculară diseminată (32, 33), lezare hepatică (36-39) sau defecte tubulare (18-20, 24), creând astfel un tablou clinic polimorf (11, 28). Deşi se acumulează în prezent date care creionează o entitate clinică distinctă, până la apariţia comunicării noastre nu s-a stabilit un tablou clinic şi biologic definit al IRA post-RMP, majoritatea comunicărilor raportând cazuri izolate sau serii mici şi, deci, doar aspecte parţiale ale tabloului general. De asemenea, lipsesc date importante în legătură cu prevalenţa şi prognosticul acestei boli.

CARE ESTE EXPERIENŢA CLINICII DE NEFROLOGIE IAŞI ?

Date demografice

În 1998, colectivul nostru a publicat în *Nephrology Dialysis Transplantation* un studiu retrospectiv (2) cuprinzând totalitatea cazurilor cu IRA post-RMP internate în Clinica Medicală IV - Nefrologie a Spitalului Clinic Universitar Nr. 2 "C.I. Parhon" Iaşi în intervalul 1988-1995. Au fost incluse în studiu 60 de cazuri, 41 de bărbaţi şi 19 femei, cu vârste cuprinse între 22-68 de ani, vârsta medie fiind de 45,4 ani. Aceste cazuri au reprezentat 16,6 % din totalitatea cazuisticii de insuficienţă renală acută în evidenţa clinicii noastre, reprezentând o proporţie importantă, neîntâlnită în practica centrelor similare din Europa de vest şi SUA, în care IRA post-RMP se ascunde cel mult în spatele etichetei "alte etiologii". Prevalenţa a fost de asemenea mai ridicată decât în Transilvania, unde *Răcăşan* şi col. (63) au determinat că doar 4,16% din totalitatea cazurilor de IRA tratate în perioada 1991-1999 în Clinica de Nefrologie Cluj-Napoca (centru ce deserveşte o populaţie similară ca număr în comparaţie cu serviciul nostru) s-au datorat nefrotoxicităţii RMP. Totuşi, colectivul clujean analizează o perioadă în parte ulterioară celei cuprinse în studiul nostru, când incidenţa IRA post-RMP a scăzut semnificativ şi în Clinica de Nefrologie Iaşi. Pe de altă parte, datele privind incidenţa recidivelor tuberculozei şi ale incomplianţei la terapia tuberculostatică sunt diferite de la regiune la regiune în România.

Caracteristici clinice

Semnele si simptomele la internare sunt prezentate în tabelul I.

Insuficienţa renală acută a apărut imediat după reintroducerea RMP, doza medie până la apariţia primelor simptome fiind de 600 ± 300 mg. Intervalul de la ultimul

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

Caracteristicile clinice la internare la pacienţii cu insuficienţă renală acută post-rifampicină

Simptom	Nr. cazuri	%
Greaţa, vărsături	43	72
Febră	27	45
Frisoane	26	43
Dureri abdominale	24	40
Diaree	22	26
Icter	11	19
Dureri lombare	10	17
Urini hipercrome	10	17
Mialgii	9	15
Sindrom confuziv	5	9
Hipertensiune arteriala	4	6
Hipotensiune arterială	3	5

tratament cu RMP până la reluarea lui a variat între 21 de zile şi un an. Doza medie de RMP la tratamentul iniţial a fost de 1200 mg/săptămână. Simptomele clinice au apărut la 20 ± 12 h după reluarea terapiei. În 55 de cazuri, RMP era parte a regimului tuberculostatic, în celelate 5 cazuri fiind administrată (şi readministrată) pentru alte afecţiuni. Pe teritoriul Moldovei, zona geografică deservită de Clinica de Nefrologie Iaşi prin unicul Centru de Dializă al regiunii în intervalul de timp studiat, fuseseră tratate în aceeaşi perioadă 120.132 de cazuri de tuberculoză, rezultând o incidenţă de 0,05% a IRA post-RMP la aceşti pacienţi.

Anomalii hematologice

Anemia a fost constată la 57 de pacienţi (96%), cu un hematocrit mediu la internare de 32 %. Douăzeci şi trei de pacienţi au prezentat anemie uşoară (Ht >35 %), 25 de pacienţi aveau un Ht de 30-35 %, alţi 12 prezentând anemie mai severă (Ht < 30%) (vezi tabelul II). Leucocitoza era prezentă la 60,6 % dintre pacienţi, 4 bolnavi având eozinofilie şi 30 trombocitopenie. Deşi reticulocitoza a fost evidentiaţă la 35 dintre cei 57 de pacienţi anemici, date care să susţină o anemie imună severă (anemie severă, reticulocitoză importantă, bilirubină indirectă crescută cu funcţie hepatică normală, hemoglobinurie, test Coombs direct şi indirect pozitiv) au fost găsite doar pentru 15 cazuri, dintre care 10 prezentau şi trombocitopenie. Impactul hemolizei intense (evidenţiate la 25 % dintre pacienţii studiaţi) asupra funcţiei renale a fost cuantificat prin nivelul creatininei serice la 30 de zile după lezarea renală şi prin durata perioadei de anurie (14,5 zile ± 5,2 faţă de 4,6 ± 5,9 zile la cei cu hemoliză uşoară sau absentă). În ansamblu, manifestările hematologice au persistat doar 5-9 zile după debutul manifestărilor clinice. Anemia hemolitică severă nu a fost evidenţiată la nici unul dintre cele 21 de cazuri cu IRA post-RMP din studiul recent a lui Răcăşan şi col. (63).

Tabelul II

Prevalenţa anemiei, trombocitopeniei, hiperbilirubinemiei indirecte şi a hemoglobinuriei la pacienţii cu insuficienţă renală acută post-rifampicină

Hematocrit (Ht)	20-30%	30-35%	35-40%	P*
Nr. pacienţi cu anemie	12	25	23	
Trombocitopenie	83,3%[1]	56%[1]	26,1%	<0,05
Bilirubină crescută	83,3%	51%	47,8%	NS
Anemie hemolitică imună	58,3%[2]	28%[3]	4,3%	<0,05
Hemoglobinurie	50%	16%[3]	0%	<0,05

[1] Ht > 35 % *vs.* Ht = 20-30% şi Ht = 30-35 %
[2] Ht 20-30 % *vs.* Ht = 30-35 % şi Ht > 35 %
[3] Ht 30-35 % *vs.* Ht > 35 %
**Student's t-test*

Afectarea renală

96% dintre pacienţi erau anurici la internare. Durata medie a perioadei de anurie a fost de 11,4 ± 7 zile. A fost necesară o medie de 4,8 ± 4,6 şedinţe de dializă pentru fiecare pacient. La 30 de zile după prima zi de anurie, media ureei serice a fost de 72,6 ± 30,8 mg/dl, 15 pacienţi prezentând valori normale la acea dată. Media creatininei serice a fost de 2,38 ± 2,20 mg/dl la 30 de zile, 15 pacienţi având valori normale.

Anomalii ale examenului urinar au fost prezente la majoritatea pacienţilor: 33 % aveau hematurie, 16,6 % hemoglobinurie şi 60 % proteinurie > 0,5 g/24 h, un caz fiind chiar cu sindrom nefrotic. Leucocituria sterilă, considerată un marker al nefritei interstiţiale acute, a fost evidenţiată la 83% dintre pacienţi. Cu excepţia unui singur caz cu glicozurie tranzitorie, acidoză hipercloremică şi diureză menţinută (defect al reabsorbţiei tubulare de apă?), nici un alt caz cu defecte tubulare renale nu a fost remarcat în cohorta studiată de către noi.

Biopsia renală a fost efectuată doar în 5 cazuri (8,33%), patru dintre ele evidenţiind leziuni de nefrită interstiţială şi unul de necroză tubulară acută, fără a fi prezente leziuni glomerulare. Examenul cu imunofluorescenţă nu a evidenţiat depuneri imune la nivelul glomerulilor sau a tubilor.

Afectarea hepatică

Lezarea hepatică (evidentiaţă la 15 pacienţi) a fost definită ca prezenţa sindromului de hepatocitoliză şi/ sau a hipergamaglobulinemiei şi/sau a unui timp de protrombină scăzut. Valorile medii ale principalelor teste hepatice sunt prezentate în tabelul III. Nu au existat diferenţe în ceea ce priveşte parametrii demografici, hematologici sau de funcţie renală între pacienţii cu şi fără afectare hepatică.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Valorile medii ale principalilor parametri ai funcţiei hepatice la pacienţii cu insuficienţă renală acută post-rifampicină

Parametri biochimici	Media	DS
TGP (UI)	23,3	5,0
TGO (UI)	23,9	4,0
Gamaglobuline (g/l)	21,4	3,4
Index Quick (%)	88,9	13,1
Fibrinogen (g/l)	3,29	0,9
Bilirubina (mg/dl)	12,9	5,26

DS = deviaţia standard

Evoluţie si factori prognostici

Nu am găsit o corelaţie între severitatea insuficienţei renale (cuantificată prin lungimea fazei anurice, necesarul de şedinţe de hemodializă, valorile iniţiale ale creatininei serice, nivelurile creatininei serice la 30 si 90 de zile după injurie) şi doza de RMP care a indus IRA sau doza totală de RMP administrată în cursul terapiei iniţiale sau intervalul de timp între cele 2 tratamente.

În intenţia de a determina prognosticul pe timp scurt, am divizat cohorta de pacienţi în 2 grupuri: unul cu pacienţi care aveau creatinina serică normală la 30 de zile după debutul bolii (n = 25) şi cei care aveau funcţia renală încă alterată la acest interval (n =35). Am comparat mai mulţi parametri clinici şi biologici la aceste 2 grupuri (vezi Tabelul IV).

Am evidenţiat o corelaţie directă între numărul de şedinţe de hemodializă şi lungimea fazei anurice (r =0,47, p =0.001, *Student's t-test*), semnificând existenţa unei afectări renale mai severe. Totuşi trebuie remarcat că hemodializa, prin instabilitatea hemodinamică inerentă pe care o generează, poate *contribui la prelungirea perioadei de anurie la unii dintre pacienţi* (producând sau accentuând leziuni de necroză tubulară acută), atrăgând atenţia asupra pericolului hemodializelor intempestive şi inutile. De asemenea, pacienţii cu o creatinină serică mai ridicată la 30 de zile după debut au avut o perioadă mai lungă de anurie (r = 0,48, p = 0,002). Pacienţii cu hipergamaglobulinemie au avut o perioadă semnificativ mai lungă de anurie faţă de cei fără hipergamaglobulinemie (15,5 ± 4,2 *vs.* 10,4 ± 7,7 zile, p < 0,05), existând o corelaţie semnificativă între nivelul gamaglobulinelor şi durata anuriei la totalitatea pacienţilor (r = 0,49, p < 0,05).

S-a constatat un deces (mortalitate 1,66 % în cohorta studiată), comparativ cu o mortalitate de 20 % pentru totalitatea cazurilor spitalizate pentru IRA de orice etiologie în aceeaşi perioadă (p <0,05, *Student's t-test*). Decesul a fost atribuit tuberculozei generalizate, cu leziuni pulmonare miliare şi meningită tuberculoasă. Nu a fost necesară terapie de supleere *cronică* a funcţiei renale în cohorta studiată de noi. La 90 de zile după debut, creatinina serică era normală la 57 dintre pacienţi şi ridicată (dar < 2 mg/dl) la alţi 2 pacienţi.

Tabelul IV

Factorii de prognostic renal nefavorabil pe termen scurt la pacienţii cu disfuncţie renală persistentă la o lună după debutul insuficienţei renale acute post-rifampicină

Parametru	Creatinina serică la momentul Z30 < 1,2 mg/dl	Creatinina la serică la momentul Z30 >1,4 mg/dl	P*
Sex M/F	16/9	25/10	NS
Vârsta (ani)	44,4 ± 12,5	46,3 ± 10,3	NS
Creatinina Z30 (mg/dl)	1,1 ± 0,2	3,2 ± 3,1	0.001
Uree Z30 (g/l)	0,5 ± 0,3	0,76 ± 0,3	0.05
Nr. zile anurie	6,7 ± 5,3	13,3 ± 7,5	0.001
Nr. şedinte hemodializă	4,0 ± 5,0	5,4 ± 4,3	NS
Afectare hepatică la debut	5/25 (25%)	10/35 (28,6%)	NS
Gamaglobuline (g/l)	19,8 ± 3,7	23,3 ± 3,1	0.06
Hematocrit (%)	33,2 ± 4,2	33,2 ± 4,8	NS
Leucocite (nr. / µl)	10484 ± 3262	13694 ± 5727	0.02
Leucocitoză	10/25 (40%)	28/35 (80%)	0.005
Trombo-citopenie	9/25 (36%)	21/35 (60%)	0.05
Anemie hemolitică severă	3/25 (12%)	12/35 (34,3%)	0.05

Z30 = ziua 30 după declanşarea insuficienţei renale acute
**Student's t-test*

CUM SE CORELEAZĂ EXPERIENŢA NOASTRĂ CU CEA DIN LITERATURA INTERNAŢIONALĂ?

RMP este un agent antibacterian folosit masiv în terapia tuberculozei, o boală cu o prevalenţă în creştere. Nefrotoxicitatea RMP a fost descrisă atât în administrarea continuă (5, 18-19, 21-24, 26-27, 32, 41, 48), cât mai ales în cea discontinuă (3, 8-13, 20, 28-31, 33, 35-37, 42-46), ca rezultat *al reacţiei de hipersensibilitate tip II şi mai rar de tip III* (3).

IRA a apărut imediat după readministrarea de RMP, chiar dacă episodul iniţial a fost cu luni până la ani distanţă faţă de primul tratament (3 cazuri după 1 an de la prima administrare a RMP), similar cazurilor descrise de Pelaez şi col. in 1993 (12). Nu a existat o relaţie dintre doza de RMP primită la readministrarea medicamentului, doza de RMP primită la primul tratament, sau timpul dintre cele două tratamente şi manifestările clinice şi biologice, similar celor descrise de *Poole* (6) şi confirmate mai apoi de către *Nessi* şi col. (11), dar nu şi de către *Mauri* şi col.(14).

Relaţia specifică temporală între administrarea RMP şi cursul evenimentelor clinice la pacienţi cu funcţie renală

Scanned with OKEN Scanner

normală anterior şi în absenţa unor altor cauze de IRA au stabilit RMP ca fiind *singurul* agent etiologic al IRA. De aceea, examinarea de rutină a anticorpilor anti-RMP nu a fost considerată necesară. Pe de altă parte s-au descris cazuri de IRA post-RMP fără anticorpi circulanţi demonstrabili (14, 26, 39). Atunci când au fost investigaţi (5 pacienţi în cohorta noastră), prezenţa lor a fost evidenţiată în 100% din cazuri, ca şi în alte raportări (13, 31, 32, 37, 49).

De asemenea, după efectuarea analizei cost-beneficiu, puncţia biopsie renală nu a fost considerată esenţială pentru diagnosticul pozitiv. Biopsia renală a fost efectuată în 5 cazuri, arătând leziuni *interstiţiale*, cu aspect glomerular normal.

Simptomele cele mai frecvente au fost gastrointestinale (dureri abdominale, greaţă, vărsături şi diaree) (11-12, 14, 36, 47, 50) şi pseudo-gripale (febră, prostraţie, dureri generalizate) (10, 14, 33, 50). La *17 %* dintre pacienţi s-au observat semne clinice sugestive pentru hemoliză importantă (icter, dureri lombare, frisoane, urini hipercrome, tensiune arterială scăzută).

Anemia a fost frecvent observată, 25 % dintre pacienţi prezentând în plus un tablou de anemie hemolitică severă (3, 11, 13, 32-33). Hemoliza se datorează fie unei reacţii alergice generalizate (13), fie unei reacţii specifice a anticorpilor de tip IgM faţă de antigenul I al hematiilor (49, 51). În toate cazurile cu anemie hemolitică, aşa cum s-a raportat anterior (32), testul Coombs s-a pozitivat după adăugarea RMP, confirmând rolul patogenic al acestui medicament.

Trombocitopenia asociată IRA post-RMP apare la 50% dintre pacienţi (20, 32, 33, 35, 62), fiind datorată fie unei reacţii autoimune (35, 62), fie, mai rar, apărând în cadrul coagulării intravasculare diseminate induse de hemoliză (32, 33). Cu cât anemia era mai severă, cu atât mai importantă erau hemoliza şi trombocitopenia, certificând astfel severitatea procesului imun. Într-adevăr, o corelaţie între prezenţa şi severitatea semnelor hematologice şi titrul anticorpilor circulanţi anti-RMP a fost descrisă în cazurile bine documentate ale lui *Stradling* (49) şi *Cochram* şi col. (51), dar nu au fost confirmate de către *Mauri* şi col (14). Hemoliza intravasculară masivă a fost deseori asociată cu hemoglobinuria (vezi tabelul II) şi probabil cu o afectare renală mai severă (produsă atât de mecanisme imune, cât şi toxice) şi ca atare o durată mai lungă a fazei de anurie şi o recuperare mai lentă a funcţiei renale, cu valori ale creatininei serice semnificativ mai ridicate la 30 de zile post-ingestie de RMP (vezi tabelul IV). Corelaţia dintre importanţa anomaliilor imune şi severitatea lezării renale este de asemenea susţinută de relaţia directă dintre valorile serice ale gamaglobulinelor şi durata anuriei în studiul nostru, ca şi de către frecvenţa neaşteptat de ridicată a depozitelor de imunoglobuline în rinichi, anterior descrisă în literatură (9, 15, 52).

Semne de insuficienţă hepatică au fost evidenţiate de noi mult mai frecvent decât în comunicările anterioare (36-39). Motivul ar putea fi preexistenţa unei boli hepatice în ciuda probelor biologice normale, cauzată fiind de exemplu de tuberculostatice în sine. Totuşi, prezenţa lezării hepatice nu a afectat prognosticul în studiul nostru.

Leucocituria sterilă, găsită la 83 % dintre pacienţi în momentul internării, este un marker al nefritei tubulointerstiţiale cauzatoare a IRA (32, 37, 41). Defectele tubulare (18-20, 24) au fost extrem de rare în cohorta noastră (un singur caz, cu anomalii uşoare).

Singurul caz cu sindrom nefrotic (descris foarte rar şi în literatură - 4, 21, 27-28) şi multe alte cazuri cu proteinurie semnificativă, sugerează o afectare glomerulară, fie izolată, fie supraimpusă leziunilor tubulo-interstiţiale (10, 17, 21, 27-28). Proteinuria cu lanţuri uşoare nu a fost găsită la cei 9 pacienţi investigaţi în acest sens (3, 20). Nici prezenţa şi nici severitatea proteinuriei nu au fost un factor de prognostic nefavorabil (spre deosebire de multe boli glomerulare), sugerând preeminenţa leziunilor interstiţiale. Alte mecanisme posibile, neobservate în cohorta noastră, dar care pot contribui la IRA, sunt necroza papilară (41), formarea de semilune glomerulare (7, 26) şi hipercalcemia (18).

În plus faţă de severitatea procesului imun (reflectat de către nivelul hemolizei, leucocitoză şi nivelul gamaglobulinelor serice), *factorul prognostic cel mai important* a fost durata iniţială a fazei anurice (corelate atât cu necesitatea dializei, cât şi cu o rată mai lentă de reducere a azotemiei).

Evoluţia IRA post-RMP este de obicei benignă, doar 2 autori descriind insuficienţă renală persistentă, survenind la timp îndelungat după episodul acut (51-52). Deşi majoritatea cazurilor prezintă oligoanurie la internare, necesarul fiind de 4-5 şedinţe de dializă, diureza revine la normal după 10-11 zile. Mortalitatea este foarte redusă şi funcţia renală revine complet la 40 % dintre pacienţi la 30 zile după debut şi la 96,6 % dintre ei la 90 de zile.

CONCLUZII

Procentul ridicat de cazuri de IRA post-RMP (16,6% în statistica noastră) este probabil o consecinţă a unei *situaţii particulare în ţara noastră*: prevalenţa crescută a tuberculozei (şi a recăderilor acesteia), utilizarea de rutină a administrării discontinue a tuberculostaticelor şi numărul mare de pacienţi noncomplianţi, care întrerup medicaţia tuberculostatică şi, la reluare, ajung să dezvolte eventual IRA post-rifampicină.

În aceste condiţii, posibilitatea apariţiei IRA la pacientul tuberculos trebuie să fie în permanenţă în atenţia medicului pneumoftiziolog şi a celui de medicină generală; efectuarea de rutină, periodică, a testelor de evaluare a funcţiei renale (uree, creatinină serică) la toţi pacienţii în tratament tuberculostatic, dar mai ales în condiţiile reluării acestuia la orice interval de timp faţă de primul tratament, este necesară şi obligatorie. Decelarea unei funcţii renale alterate la un pacient în terapie cu rifampicină trebuie să alerteze medicul curant, oprirea administrării de rifampicină şi consultul nefrologic fiind paşii următori. De asemenea, utilizarea neraţională a rifampicinei în terapia altor boli decât tuberculoza trebuie descurajată.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. **Stoicescu IP, Didilescu Cr, Corlan E, Plopeanu D.** – Tuberculoza în România în anul 2000. *Pneumologia* 2001; 50: 9-13.

2. **Covic A, Goldsmith DJA, Segall L** et al. – Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 924-929.

3. **De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC** et al. – Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-115.

4. **Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T** et al. – Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1056-1059.

5. **Bassilios N, Vantelon C, Baumelou A, Deray G.** – Continous rifampicin administration inducing acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 190-191.

6. **Poole G, Stradling P, Worlegde S.** – Potential serious side effects of high-dose twice weekly rifampicin. *Br Med J* 1971; 3: 343.

7. **Kohler LJ, Gohara AF, Hamilton RW, Reeves RS.** – Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with intermittent rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 263-265.

8. **Aquinas M.** – Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *Br Med J* 1972; 1: 765-767.

9. **Chan WC, O Mahoney G, Ryh SMY, Dyo Y.** – Renal failure during intermittent rifampicin therapy. *Tubercle* 1975; 56: 191-194.

10. **Levine M, Colin K, Kassen BO.** – Acute hemolysis and renal failure following discontinous use of rifampin. *DICP* 1991; 25: 743-748.

11. **Nessi H, Bonoldi GL, Redaelli B, DiFilippo G.** – Acute renal falure after rifampicin: a case report and survey of the literature. *Nephron* 1976; 16: 149-153.

12. **Pelaez E, Rodriguez JC, Cigarran S, Pereira A.** – Acute renal failure caused by two single doses of rifampicin with a year of interval. *Nephron* 1993; 64: 152-153.

13. **Tahan SR, Diamond JR, Blank JM, Horan RF.** – Acute hemolysis and renal failure with rifampicin-dependent antibodies after discontinous administration. *Transfusion* 1985; 25: 124-127.

14. **Mauri JM, Fort J, Bartolome J** et al. – Antirifampicin antibodies in acute rifampicin-associated renal failure. *Nephron* 1982; 31: 177-179.

15. **Riska H, Matsson K, Kock B** et al. – Acute renal failure subsequent to the administration of rifampicin. A follow-up study of cases reported earlier. *Scand J Resp Dis* 1976; 57: 183-187.

16. **Cameron JS.** – Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988; 250: 97-102.

17. **Gabow PA, Lacher JW, Neff TA.** – Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampicin. *JAMA* 1976; 235: 2517-2518.

18. **Stone WJ, Waldron JHD, Primm RD** et al. – Acute diffuse interstitial nephritis related to chemotherapy of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 10: 164-166.

19. **Qunibi WY, Godwin J, Eknoyan G.** – Toxic nephropathy during continous rifampin therapy. *South Med J* 1980; 73: 791-793.

20. **Quinn BP, Wall BM.** – Nephrogenic diabetes insipidus and tubulointerstitial nephritis during continous therapy with rifampin. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 217-220.

21. **Neugarten J, Gallo GR, Baldwin DS.** – Rifampicin induced nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1983; 3: 38-40.

22. **Power DA, Russel G, Smith FW** et al. – Acute renal failure due to continous rifampicin. *Clin Nephrol* 1983; 20: 155-156.

23. **Barnes N, Bellamy D, Ireland L** et al. – Pulmonary tuberculosis complicated by haemophagocyte syndrome and rifampicin-induced tubulointerstitial nephritis. *Br J Dis Chest* 1984; 78: 395-397.

24. **Cheng JT, Kahn T.** – Potassium wasting and other renal tubular defects with rifampin nephrotoxicity. *Am J Nephrol* 1984; 4: 379-382.

25. **Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ.** – Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol* 1983; 3: 7-8.

26. **Murray AN, Cassidy MJ, Templecamp J.** – Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 1987; 46: 373-376.

27. **Tada T, Ohara A, Nagai Y, Otani M, Ger YC, Kawamura S.** – A case report of nephrotic syndrome associated with rifampicin therapy. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1995; 37: 145-150.

28. **Lamy P, Cacoub P, Deray G, Baumelou A, Detilleux M.** – Acute renal failure and nephrotic syndrome caused by rifampicin: polymorphism of the nephrotoxicity of rifampicin. *Ann Med Interne*(Paris) 1989; 140: 323-325.

29. **Garcia JDM, Lopez-Gomez M, Nacle JPA, Oyonarte S, Jimenez-Alonso J.** – Hemolytic anemia and acute renal failure caused by rifampicin. *Anales de Medicina Interna* 1992; 9: 259.

30. **Pereira A, Sanz C, Cervantes F, Castillo R.** – Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann Hematol* 1991; 63: 56-58.

31. **Van Assendelft AH.** – Renal falure and hemolysis caused by rifampicin. *Tubercle* 1986; 67: 234-235.

32. **Guzzini F, Angiolini F, Cazzaniga L, Gasparini P, Milvio E, Mosconi L.** – Immune hemolytic anemia and acute kidney failure due to rifampicin. *Recenti Prog Med* 1994; 85: 182-185.

33. **Ip M, Cheng KP, Cheung WC.** – Disseminated intravascular coagulopathy associated with rifampicin. *Tubercle* 1991; 72: 291-293.

34. **Diamond JR, Tahan SR.** – IgG-mediated intravascular hemolysis and nonoliguric renal failure complicating discontinous rifampicin administration. *Nephron* 1984; 38: 62-63.

35. **Juang YCV, Tsao TC, Chiang YC, Lin JL, Tsai YH.** – Acute renal failure and severe thrombocytopenia induced by rifampicin: report of a case. *J Formosan Med Assoc* 1992; 91: 475-476.

36. **Miasnykov VH.** – Acute hepatorenal failure occuring after taking rifampicin. *Vrach Delo* 1993; 7:124-126.

37. **Tomonaga H.** – Detection of antibody specific to rifampicin metabolite by ELISA-mechanism of senzitisation by rifampicin. *Arerugi* 1993; 42: 854-863.

38. **Manasia M, Paul G.** Insufficances renales aigues dues a la rifampicine. *Presse Med* 1975; 4: 1212-1214.

Scanned with OKEN Scanner

39. **Manescu N, Gluhovschi G, Golea O, Nicolcioiu M, Schwarzkopf A, Zosin C.** – Akutes Nierenversagen nach Rifampicin. *Munch Med Wschr* 1974; 116: 2161-2163.

40. **Sofer O, Nassar VH, Campbell WG** et al. – Light-chain cast nephrophaty and acute renal failure associated with rifampicin therapy. Renal disease akin to myeloma kidney. *Am J Med* 1987;82: 1052-1054.

41. **Lai FM, Lai KN, Chong WY.** – Papillary necrosis associated with rifampicin therapy. *Aust NZ J Med* 1987; 17: 68-70.

42. **Agnihotri MS, Bansal S, Kumar A.** – Acute renal failure due to rifampicin. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1990; 32: 125-128.

43. **Rajan MA, Soundararajan R, Krishnauthy V, Ramu G.** – Acute renal failure following rifampicin. *Indian J Lepr* 1987; 59: 286-292.

44. **Caroll N.** – Tuberculosis hypercalcaemia with renal failure. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 296-299.

45. **Shah BV, Almeida AF, Khanna UB, Acharya VN.** – Rifampicin induced acute renal failure. *J Assoc Physicians India* 1986; 34: 159-160.

46. **Cohn JR, Fye DL, Sills JM, Francos GC.** – Rifampicin induced renal failure. *Tubercle* 1985; 66: 289-293.

47. **Kulagin IB.** – A cause of acute renal failure after rifampicin use. *Klin Med (Mosk)* 1994; 72: 70-71.

48. **Kleinknecht D, Adhemar JP.** – Les insufficances renales aigues dues a la rifampicine. *Med Mal Infect* 1977; 7: 117-119.

49. **Stradling P.** – The detection of rifampicin-dependent antibodies. *Scand J Respir Dis* 1973: 129-133.

50. **Utas C, Gulmez J, Kelestimur F, Demir R, Yucesouy M, Ozesmi M.** – Acute renal failure due to rifampicin treatment. *Nephron* 1994; 67:367-368.

51. **Cochram M, Moorhead PJ, Platss M.** – Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet* 1975; 1: 1428.

52. **Bansal WK, Bennet D, Molnar Z.** Prolonged renal failure after rifampicin. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:137-139.

53. **Gupta A, Sakhuja V, Chugh KS.** – Intravascular hemolysis and acute renal failure following intermittent rifampin therapy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992; 60: 185-188.

54. **Alquier P, Denis J, Achard J.** – Insufficance renal aigue due a la rifampicine. *Presse Med* 1977; 6: 653-655.

55. **Cordonnier D, Muller JM.** – Acute renal failure after rifampicin. *Lancet* 1972; 2: 1364.

56. **Davis CE, Carpenter JL, Ognibene AJ** et al. – Rifampin-induced acute renal failure. *South Med J* 1986; 79: 1012-1015.

57. **Girling DJ.** – Side-effects observed during intermittent rifampicin therapy. *Scand J Respir Dis* 1973; 84: 119-120.

58. **Kleinknecht D, Homberg JC, Decroix G.** – Acute renal failure after rifampicin. *Lancet* 1972; 2: 1364.

59. **Pujet JC, Homberg JC, Decroix G.** – Sensitivity to rifampicin: incidence, mechanisms and prevention. *Br Med J* 1974; 2: 415-418.

60. **Ramsopal V, Leonard C, Bhathena D.** – Acute renal failure associated with rifampicin. *Lancet* 1973; 1: 1195.

61. **Warrington RJ, Hogg GR, Paraskevas F** et al. – Insidious rifampin-associated renal failure with light chain proteinuria. *Arch Intern Med* 1977; 137: 927-930.

62. **Blajchman MA, Lowry RC, Pettit JE, Stradling P.** – Rifampicin-induced immune thrombocytopenia. *Br Med J* 1970; 3: 24.

63. **Racasan S, Radulescu A, Oltean S** et al. – Epidemiology of acute renal failure: a retrospective, hospital-based study. *Nefrologia* 2001; 6: 399-404.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

Chronic alcoholics' knowledge regarding tuberculosis

EVA PANIC, IVAN PANIC[1]

REZUMAT

Ce ştiu alcoolicii cronici (AC) despre tuberculoză (TB)?

Introducere: *AC sunt un grup de risc pentru TB activă, chiar forme extinse şi letale.* ***Obiectiv:*** *investigarea cunoştinţelor şi a gradului de stigmatizare socială (ST) legate de TB ale AC.* ***Metodă:*** *un chestionar cu 22 de întrebări (cunoştinţe generale, ST) a fost completat de 115 AC trataţi pentru alcoolism cronic la serviciul de psihiatrie în anul 2000: 97% bărbaţi, 74% cu vârste între 26 şi 45 de ani, 62% mediu urban, nivelul de educaţie (scăzut 35%, mediu 59%, înalt 6%), 8% refugiaţi, 79% fumători.* ***Rezultate:*** *72% ştiu că TB afectează în principal plămânii, 75% că TB e vindecabilă, 79% că există un vaccin contra TB, 57% că hemoptizia nu e unicul simptom al TB, 22% ştiu că există o legatură între TB şi SIDA, 33% că există forme de TB ce nu se vindecă cu tratamentul standard (cei din rural, slab educaţi / urban, cu educaţie înaltă: p=0,03). Nu şi-ar vizita un prieten apropiat bolnav de TB 19%, 26% şi-ar împiedica copilul să se căsătorească cu cineva care a avut TB, numai 80% nu ar divorţa dacă partenerul ar suferi de TB (rural, slab educaţi/urban, mediu educaţi: p=0,005). Numai 35% ştiu că AC au risc mai mare pentru TB decât populaţia generală.* ***Concluzii:*** *1. Cunoştinţele despre TB sunt insuficiente la AC; 2. ST legat de TB este ridicată la AC; 3. Educaţia sanitară a AC în timpul spitalizării trebuie să includă: informaţii legate de pericolul fumatului, de istoria naturală a TB, despre riscul mare de a face TB, despre importanţa prezentării precoce la medic dacă apar simptome, despre responsabilitatea personală şi legată de comunitate a oricărui om în legatură cu TB.*

ABSTRACT

Chronic alcoholics' (CAs) knowledge (KN) regarding tuberculosis (TB)?

Introduction: *CA are under high risk of developing active TB, very extended forms of TB (with possible lethal outcome) etc.* ***Aim:*** *to investigate CA's KN and social stigmatisation (ST) regarding TB.* ***Method:*** *a questionnaire with 22 items (general KN, ST) completed by 115 CA treated for chronic alcoholism on the ward of psychiatry during the year 2000: 97% male, 74% aged 26-45 years, 62% urban, education level (low-35%, middle-59%, high-6%), 8% refugees, 79% smokers.* ***Results:*** *72% know that TB mainly affects the lungs, 75% that TB can be cured, 79% that there is a vaccine against TB, 57% that blood in the sputum is not the only symptom of TB, 22% that there is a connection between TB and AIDS, 33% that there are forms of TB which cannot be cured by standard anti-TB treatment (rural, lower educated/urban, middle educated CA: p=0,03). 19% would not visit a close friend suffering from TB, 26% would prevent their child from marrying someone who suffered from TB, only 80% would not divorce their spouse if he/she suffered from TB (rural, lower educated/urban, middle educated CA: p=0,005). Only 35% of the sample know that CAs are under higher risk of developing TB than the general population.* ***Conclusions:*** *1. KN on TB is not sufficient among CAs. 2. ST of TB is high among CAs. 3. Health education of CAs during hospital treatment must include: information on the danger of tobacco, on the natural history of TB, on high risk of developing TB, on the importance of early self referral when suspected TB symptoms appear, on personal and community related responsibility of each human being regarding TB.*

RÉSUMÉ

Que savent les alcooliques chroniques (AC) de la tuberculose?

Introduction: *AC sont un group de risque par la tuberculose, même pour des formes extensives et létalns.* ***Objectiv:*** *investiguer les connaissances et le niveau de stigmatisation sociale (ST) liées au TB des AC.* ***Methode:*** *un questionnaire à 22 questions (conaissances générales, ST) a été completé par 115 AC traités pour alcoolisme chronique dans le service de psichiatrie en l'année 2000: 97% hommes, 74% agés entre 26 et 45 ans, 62% de provenance urbaine, niveau d'éducation: bas – 35%, moyen – 59%, haut – 6%, 8% refugiés, 79% fumeurs.* ***Resultats:*** *72% savent que la TB affecte d'abord les poumons, 75% que la TB peut être guéri, 79% qu'il y a un vaccin contre la TB, 57% savent que la hémoptisie n'est pas le seul symptome, 22% savent qu'il y a une rélation entre TB et SIDA, 33% qu'il y a des formes de TB qui ne sont pas guéries par le traitement standard (rural, niveau d'éducation faible/urbain, éducation haute: p = 0,03). Un pourcent de 19% ne visiteraient un ami malade, 26% arrêteraient leur enfant de marier un ancien malade, seulement 80% ne divorceraient si leur partenaire suffrerait de TB (rural, éducation faible/urbain, éducation moyenne, p = 0,005). Seulement 35% savent que les AC ont un risque pour TB plus grand que la population générale.* ***Conclusions:*** *1. les connaissances sur TB sont insufissantes chez les AC; 2. ST liée de TB est élevée chez les AC; 3. L'éducation sanitaire des AC pendant l'hospitalisation doit comprendre: des information sur le péril de fumer, sur l'histoire naturelle de la TB, sur le risque élevé de tomber malade, sur l'importance de présentation précoce au médeicin en cas de symptomes, sur la résponsabilité personelle et communitaire de chaque homme en ce qui concerne la TB.*

[1] Regional Health Center, Sombor, Yugoslavia.

Scanned with OKEN Scanner

Introduction

There are more causes responsible for the re-emergence of tuberculosis (TB) world-wide. The reasons can be devided into several groups, such as: host susceptibility (HIV infection, substance abuse - tobacco smoking, alcohol abuse, injecting drug use), intensive population migrations, e.g. from areas of the world with relatively high prevalence to areas with relatively low prevalence of TB (local wars, socio-economic reasons), living conditions (homeless people, inmates in poorly ventilated and crowded correctional settings), demographic trends (increasing urbanisation in developing countries followed by extreme poverty and poor nutritional status, changing population age structure) etc (1).

Among chronic alcoholics (CAs) higher prevalence of latent infection is observed and heavy drinkers are twice as likely as nonhabitual drinkers to have TB (1).

The connection between socio-cultural factors (level of health culture of the general population as well as of different risk groups) and TB, has not yet been investigated adequately. Insufficient information on the cause, natural history and tretament of TB along with strongly expressed social stigmatisation (ST) of the disease are undoubtfully influencing the general success of national anti - TB programmes (2). Without adequate patients' compliance, which is already compromised among CAs, there is no successful anti -TB treatment. Precisely because of that reason, the affiliation of chronic alcoholism (CA) with insufficient knowledge (KN) on TB followed by prejudice against the disease, is a specific socio-medical problem.

Aim

To investigate CAs' knowledge and ST of TB.

Methods

A questionnaire with 22 items regarding general KN on TB and social prejudice against the disease (already used in investigations on the general population in Greece, Turkey, Yugoslavia and Romania between the years 1996 and 2000) completed by 115 CAs treated for alcoholism on the Department of Psychiatry of the Regional Health Center in Sombor during the year 2000 (length of hospital treatment at least one month).

Results

In the sample there were 112 (97%) men and 3 (3%) women. Most of the patients were in the age group 26 – 45: 85 (74%). Rural 44 (38%), urban 71 (62%), host population 106 (92%), refugees 9 (8%). The level of education in the sample was the following: low education level 40 (35%), middle 68 (59%) and high 7 (6%). There were as many as 91 (79%) smokers, only 20 (17%) non-smokers and 4 (4%) ex-smokers.

Tables I, II and III are related to the general knowledge on TB.

Table I

Question	Yes	No	Do not know
Do TB germs enter the body through the lungs?	83(72%)	17(15%)	15(13%)
TB germs are spread through the air by air-borne droplets-by coughing and/or sneezing?	91(79%)	10(9%)	14(12%)
Is there a diagnostic test for TB?	99(86%)	3(3%)	13(11%)
Can TB be successfully cured nowadays?	86(75%)	13(11%)	16(14%)
Is spitting blood the only symptom of TB?	29(25%)	65(57%)	21(18%)
If the result of your tuberculin skin test is positive, does it mean that you have TB?	40(35%)	34(30%)	41(35%)

Table II

Question	Yes	No	Do not know
Is there a vaccine against TB?	91(79%)	10(9%)	4(12%)
Have you been vaccinated against TB?	45(39%)	47(41%)	23(20%)
If you are infected with TB, are you certain to develop active TB?	47(41%)	42(36%)	26(23%)

Table III

Question	Yes	No	Do not know
Is there a connection between AIDS and TB?	25(22%)	60(52%)	30(26%)
Is the number of TB patients decreasing nowadays?	60(52%)	30(26%)	25(22%)
Are there forms of TB resistant to standard anti TB drugs?	38(33%)	17(15%)	60(52%)
Should TB be cured in sanatoriums nowadays?	69(60%)	18(16%)	28(24%)
Is everybody under the same risk to develop active TB?	64(56%)	41(35%)	10(9%)
Did you know that alcoholics are under a much higher risk to develop active TB than the general population?	40(35%)	47(41%)	28(24%)

Scanned with OKEN Scanner

Less than 3/4 of the sample know that TB mainly affects the lungs and 3/4 know that TB can be cured nowadays. The knowledge about the main symptoms which accompany TB is markedly insufficient (only 57% of the sample know that spitting of blood is not the only sign of TB).

Only 39% of the investigated CAs know that they have been vaccinated against TB and only 36% know that latent infection with TB bacilli does not mean the same as active disease.

Less than 1/4 of the investigated CAs know that there is a connection between AIDS and TB and more than the half of the group consider that the number of TB patients is decreasing world-wide nowadays. Only 1/3 know that there are forms of TB which are resistant to first line anti-TB drugs, only about 1/3 know that there are risk groups of individuals which are under much higher risk to develop active TB than the general population and only the same percentage of the investigated patients know that CAs are representing exactly that kind of a risk group.

Questions in table IV are related to family history of TB and the self-assessment of general knowledge on TB of the examined persons, as well as the expression of their wish to learn more about TB.

As many as 16% of the examined persons have a family member who suffered from TB. The percentage of those who consider that they do not know enough about TB is rather low (63%).

Questions in table V are dealing with social prejudice towards TB and ST of the disease.

Every fifth investigated person in the sample would not visit a close friend who suffers from TB, only 47% would definitely not forbid his/her child to marry someone who suffered from TB and as many as 9% of the sample would leave his/her spouse if she/he suffered from TB.

Discussion

In the year 1988, a survey on how much the general population is informed about TB and on social prejudice against the disease was conducted on a Yugoslav population sample (the inhabitants of Sombor municipality, number of subjects 956). The obtained data

Table IV

Question	Yes	No	Do not know
Has anybody from your family suffered from TB?	18(16%)	88(76%)	9(8%)
Do you think that you know enough about TB?	17(15%)	73(63%)	25(22%)
Would you like to learn something more about TB?	102(89%)	5(4%)	8(7%)

Table V

Question	Yes	No	Do not know
Would you visit a close friend who suffers from TB?	83(72%)	22(19%)	10(9%)
Would you prevent your child from marrying someone who suffered from TB?	30(26%)	54(47%)	31(27%)
Would you divorce your spouse if she/he suffered from TB?	10(9%)	92(80%)	13(11%)
If you suffered from TB, would you conceal it from the others?	2(2%)	101(88%)	12(10%)

showed the level of general KN about TB being to a certain extent sufficient but, at the same time, the KN regarding contemporary, up-to-date "hot" issues, such as: the connection between AIDS and TB, the question of resistant TB, the contemporary epidemiological trends of the disease in the world nowadays etc, were insufficient. The difference in answers between urban population with high education level versus rural population with low level of education was statistically significant ($p<0,01$) (3).

Similar results were obtained while analysing the current sample (CAs), as well. In the answers to the questions if an effective vaccine against TB exists and if there are forms of TB resistant to standard first-line anti-TB drugs there was a statistically significant difference between urban, high educated versus rural, low educated persons ($p=0,002$ and $p=0,03$ respectively). In medical literature dealing with this problem, the level of information is always in correlation with the level of education, i.e. the level of culture. A good example to confirm this regularity are the results of surveys with the same questionnaire, applied on the general population in Greece and Turkey in 1998 (4).

TB is still considered to be a "dirty" disease which mainly affects the poor. TB patients have the tendency to hide their disease and avoid telling about it to other people. Very often, obvious symptoms which are undoubtedly related to active disease are explained by e.g. "being overworked". The TB patient feels less respected by the others. This kind of ST leads to delays in seeking medical care, can compromise the compliance during treatment and affects the final outcome of the treatment (5, 6, 7). In Haiti, e.g. the general population believes that TB is the result of sorcery, and not an infectious disease (8). In one survey in California among migrant Mexican farmworkers with TB, the patients included in the study attributed their symptoms to disorders ranging from bronchitis to "folk illnesses" such as *susto* (2). In South

Scanned with OKEN Scanner

Africa e.g. where black people of all ethnic backgrounds have much higher rates of TB than do whites, patients have deep-seated mystical beliefs including that TB may be caused by witchcraft (9). In another study set in Honduras, the patients denied the existence of TB, trying to cure themselves with self-prescribed medications (10). The study in Wardha District in India shows a number of different "health beliefs" regarding TB (11). Moreover, in the era of HIV epidemic the problem becomes much more complex because AIDS related pulmonary TB combines two diseases with remarkable social stigma (12, 13, 14, 15).

Unfortunately, in our sample of CAs, the experience of TB as a "shameful" disease and social stigma is strongly expressed. This phenomenon, however, is of much greater importance among CAs than in the general population, as these patients already have altered behavior. The phenomenon is related to the level of education and the place of residence (statistically significantly more rural/low educated than urban, middle educated subjects would divorce their spouse if she/he suffered from TB; p=0,005).

Conclusion

1. KN on TB is not sufficient among CAs.
2. ST of TB is high among CAs.
3. As many as 16% CAs come from families where someone suffered from TB (in the sample of the general population in Sombor municipality the respective value was 8%).
4. As many as 79% of the subjects in the survey are smokers (in the sample of the general population of Sombor municipality there were 43% of smokers).
5. Health education of CAs during hospital treatment on the Department of Psychiatry, should include information on:
   - the danger of tobacco;
   - the natural history of TB;
   - CAs being under high risk to develop active TB;
   - the importance of early self-referral when suspected TB symptoms occur;
   - the unwarrantability of considering TB a social stigma;
   - the personal and community related responsability of each human being regarding TB.

Literature

1. **Kaye K.** – Frieden. Tuberculosis Control:the Relevance of Classic Principles in an Era of Acquired Immunodeficiency Syndrome and Multidrug Resistance.Epidemiol Rev 1996;18:52-61

2. **Rubel AJ, Garro LC.** – Social and cultural factors in the successful control of tuberculosis.Public Health Rep,1992 Nov-Dec;107(6):626-36

3. **Panic E, Panic V.** – Knowledge and Attitude Regarding Tuberculosis (TB) in a Yugoslav population sample(Y).The European Respiratory Journal Vol 14, suppl.30, Abstract ERS Annual Congress, 257s, Madrid, Spain, 1999.

4. **Bouros D, Bilaceroglu S, Tzanakis N, Perim K, Siafakas NM.** – Knowledge and Social Attitude Regarding Tuberculosis Among the Population of Greece and Turkey.The European Respiratory Journal Vol 12, suppl. 28, Abstract ERS Annual Congress, 349s, Geneva, Switzerland, 1998.

5. **Johansson E, Diwan VK, Huong ND, Ahlberg BM.** – Staff and patient attitudes to tuberculosis and compliance with treatment:an exploratory Study in a District in Vietnam. Tuber Lung Dis 1996 Apr; 77(2): 178-83

6. **Ellis J H, Beyers N, Bester D, Gie R P, Donald R P.** – Sociological and anthropological factors related to the Community Management of Tuberculosis in the Western Cape communities of Ravensmead and Uitsi.S Afr Med J,1997,87,1047-1051.

7. **Westaway M S, Wolmarans L.** – Cognitive and Affective Reactions of Black Urban South Africans Towards Tuberculosis.Tuber Lung Dis,1994,75,447-453.

8. **Farmer P.** – Infections and Inequalities.University of California Press,Berkeley,Los Angeles,London,1999,248-253

9. **Packard R.** – White Plague, Black Labour: Tuberculosis and the Political Economy of Health and Disease in South Africa. Berkely: University of California Press.1989.

10. **Mata J.I.** – Integrating the Client's Perspective in Planning a Tuberculosis Education and Treatment Program in Honduras.Medical Anthropology,1985,9(1):57-64

11. **Barnhoorn F, Adriaanse H.** – In Search of Factors Responsible for Non-compliance Among Tuberculosis Patients in Wardha District, India. Social Science and Medicine,1992.34(3):291-306.

12. **Wade K, Stein E, Beckerman N.** – Tuberculosis and AIDS: the impact on the hospital social worker. Soc. Work. Health Care, 1995, 21: 29-41.

13. **Farmer P E.** – Sending Sickness:Sorcery,Politics and Changing Concepts of AIDS in Rural Haiti.Medical Anthropology Quarterly, 1990, 4(1): 6-27.

14. **Farmer P E.** – Social Inequalities and Emerging Infectious Diseases. Emerging Infectious Diseases.1996, 2(4): 259-69.

15. **Farmer P E.** – AIDS and the Anthropolgysts:Ten Years Later.Medical Anthropology Quarterly.1997,11(4):516-25.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

REFERATE GENERALE

Hipoplazia pulmonară – aspecte etiopatogenice

ANTIGONA TROFOR[1], GABRIELA RASCARACHI[2]

INTRODUCERE

Hipoplazia pulmonară (HP) este cea mai frecventă dintre malformaţiile bronho-pulmonare, fiind denumită şi "plămânul mic congenital", "plămânul slab dezvoltat" sau "plămânul de volum mic". Este o afecţiune rară, adesea dificil de diagnosticat.

Dintre toate malformaţiile bronho-pulmonare, hipoplazia este singura compatibilă cu o viaţă normală, până la vârste destul de înaintate. Există hipoplazii pulmonare descoperite necroptic, sau ignorate pe parcursul vieţii, deoarece ele mimează perfect normalul. Din acest motiv frecvenţa reală a bolii nu este întotdeauna corect apreciată statistic. La polul opus al acestei situaţii se află complicaţiile ei majore: hemoptizia şi infecţia. Ele constituie motive curente de adresare într-un serviciu de pneumoftiziologie. Prin urmare, nu trebuie să omitem hipoplazia pulmonară din spectrul etiologic al unei hemoptizii sau supuraţii pulmonare cu istoric vechi, datând din copilărie.

Incidenţa hipoplaziilor pulmonare este adesea subevaluată şi din pricină că diagnosticul impune investigaţii costisitoare şi invazive, efectuate doar în centre specializate.

Am considerat necesar să reamintim existenţa acestei entităţi clinice, întrucât nerecunoaşterea ei în practică poate crea erori de diagnostic.

SCURT ISTORIC

Cel dintâi savant care a studiat malformaţiile a fost Ambroise Paré. El a afirmat că malformaţiile sunt de origine ereditară şi tot el a observat că pot fi produse şi sub acţiunea unor factori de mediu.

Primele studii asupra acestui capitol le datorăm lui Regnault, prin lucrarea *"Ecarts de la nature produit dans le monde animal"*.

Apariţia embriologiei ca ştiinţă independentă a adus însă informaţii noi şi valoroase în domeniul bolilor congenitale, prin cunoaşterea aprofundată a organogenezei.

Referiri moderne la anomaliile congenitale s-au făcut la Congresul Pediatrilor de limbă franceză, din 1951, citate în cartea lui Breton şi Dubois *"Les malformation congenitales du poumon"* (1957) şi într-o lucrare a lui Engel (1966), intitulată *"The prenatal lung" (Plămânul prenatal).*

O punere la punct modernă o datorăm lui Clements şi Warner care îi dedică un capitol intitulat *"Developmental abnormalities" (Anomalii de dezvoltare)* (8) cât şi lui Spencer (22) – *"Pathology of the lung" (Patologie pulmonară).*

În literatura română, Bumbăcescu şi Cucu (7), prin numeroase lucrări ştiinţifice minuţios argumentate, au încercat să elucideze cât mai multe aspecte legate de patologia congenitală pulmonară.

Pavel Cucu este cel care a abordat complet, pentru prima oară în literatura română de specialitate, capitolul referitor la afecţiunile pulmonare congenitale, în teza sa de doctorat, intitulată *"Bronhopneumopatiile congenitale"* (9).

Pentru a vedea care este locul hipoplaziei pulmonare printre alte anomalii pulmonare şi printre alte malformaţii pulmonare congenitale, amintim două dintre aceste clasificări.

CLASIFICAREA MALFORMAŢIILOR BRONHOPULMONARE

(după Spencer – 1985)

A. Anomalii pulmonare de origine genetică:

1. Grupul anomaliilor congenitale ciliare;
2. Anomalii foarte rare ce afectează creşterea traheei şi a bronhiilor, care se manifestă sub forma unui sindrom denumit Saldino - sau sindromul Ellis van Crefeld (17);
3. Deficitul de alfa-1 antitripsină;
4. Fibroza chistică.

[1] Clinica de Pneumoftiziologie Iaşi.
[2] Student anul VI U.M.F. „Gr. T. Popa" Iaşi.

Scanned with OKEN Scanner

B. Defecte de organogeneză pulmonară de origine probabil nongenetică:

1. a) Agenezia şi aplazia primară pulmonară;
1. b) Hipoplazia pulmonară;
2. Grupul malformaţiilor congenitale ale intestinului primitiv: bronhii accesorii, plămânii accesorii, sechestraţii pulmonare etc.
3. Chisturi pulmonare:
   – congenitale;
   – câştigate:
   a) ale copilăriei (infecţii, bronhii hipoplazice, corpi străini, compresiune bronşică printr-o arteră pulmonară lărgită);
   b) bule emfizematoase şi chisturi gigante ale adultului;
   c) abcese vindecate;
   d) chisturi parazitare: hidatice şi paragonimiazele.

C. Anomalii congenitale ale vascularizaţiei:

1. *Anomalii congenitale ale arterei pulmonare:*
a) absenţa completă a arterei pulmonare;
b) hipoplazia unei artere sau a unor diviziuni lobare arteriale;
c) stenoze postvalvulare ale arterei pulmonare;
d) arteră pulmonară aberantă.
2. *Anomalii congenitale ale venelor pulmonare:*
a) trunchiul venos pulmonar comun nu se încorporează în atriumul stâng (cord cu trei atrii);
b) drenajul venos pulmonar anormal în atriul drept;
c) conexiuni persistente între venele pulmonare şi vena portală adultă (sistem venos vitelo-ombilical fetal, incluzând ductus venosus);
d) drenajul venos al plămânului drept în vena cavă inferioară (Sindromul Scimitar).

3. *Anomalii congenitale ale vaselor limfatice.*
4. *Traheobronhomegalia.*

În ceea ce ne priveşte, opiniem pentru clasificarea bronhopneumopatiilor congenitale conform datelor din literatura publicată la noi în ţară (9) şi anume:

I. *Variaţiuni şi anomalii scizurale şi bronşice:*

1. Scizuri şi variaţiuni scizurale;
2. Variaţiuni de diviziune bronşică;
3. Bronhia traheală;
4. Stenoze bronşice congenitale;
5. Dilataţia congenitală a traheei.

II. *Malformaţii bronhopulmonare sigur congenitale:*

1. Agenezia şi aplazia pulmonară;
2. Hipoplazia pulmonară;
3. Sechestraţiile pulmonare.

III. *Malformaţii bronhopulmonare discutabil congenitale:*

1. Emfizem bulos gigant;
2. Hamartocondroame;
3. Chisturi aeriene.

Această clasificare o considerăm completă şi sintetică, uşor de reţinut, logică şi perfect adaptată necesităţii practice a medicului pneumoftiziolog.

Iată că, sub denumirea de malformaţii bronho-pulmonare congenitale sau bronhopneumopatii congenitale, termen folosit de Delarue (10) şi reluat de literatura română de specialitate (9) se regăseşte o sumă de entităţi clinice, cu un spectru foarte larg, mergând de la deviaţiile de ramificaţie bronşică până la ageneziile pulmonare bilaterale. Această ultimă varietate clinică este o tulburare majoră de dezvoltare, incompatibilă cu viaţa.

Termenul *congenital* desemnează o caracteristică a unei tulburări a nou născuţilor, ca urmare a unor procese patologice petrecute în cursul vieţii intrauterine. La plămân, noţiunea de congenital devine discutabilă întrucât nu ne naştem cu plămânul definitiv format, ci maturarea este desăvârşită abia în jurul vârstei de 8-12 ani. Rămâne de văzut în ce măsură termenul de "congenital" este adecvat malformaţiilor din sfera bronho-pulmonară.

ELEMENTE ETIOPATOGENICE COMUNE MALFORMAŢIILOR PULMONARE

Multă vreme, noţiunea de malformaţie a fost asociată cu originea ei ereditară. Astăzi se ştie că multe dintre aceste afecţiuni nu sunt transmisibile şi că pe lângă ereditate, în geneza lor intervin numeroşi alţi factori nocivi externi, cuprinşi în noţiunea de peristază (tabel I).

Tabel I

Cauze de malformaţii printre copiii afectaţi

Cauze	Nr. de cazuri	%
Cauze genetice		
- anomalii CRS	157	10.1
- gene unice mutante	48	3.1
- familiale	225	14.5
Ereditare multiple	356	23.0
Teratogene	49	3.2
Factori uterini	6	0.4
Cauze necunoscute	669	43.2
	N=1549	

Pe măsură ce cunoştinţele privind bronhopneumopatiile congenitale au evoluat, s-a lărgit şi conţinutul peristazei, ea fiind considerată astăzi la baza majorităţii malformaţiilor.

Dintre factorii externi, cuprinşi în noţiunea de peristază, menţionăm: medicamentele administrate gravidelor în primele 2-3 luni de sarcină (care pot interfera organogeneza), acţiunea teratogenă a virusurilor (epidemia de rubeolă din Australia din 1939-1940), acţiunea nocivă a razelor X sau a radiaţiilor atomice asupra produsului de concepţie.

S-a demonstrat că aproximativ 90-100 de droguri se asociază cu toxicitate pulmonară semnificativă (20). Ele

Scanned with OKEN Scanner

aparţin grupei medicamentelor anticanceroase, antibiotice, antiinflamatorii, narcotice, de uz cardiologic etc. Drogurile îşi manifestă acţiunea fie prin efect direct, citotoxic asupra plămânului, fie prin inducerea unui răspuns aberant imun, fie prin ambele mecanisme.

Unele celule sunt deosebit de susceptibile la acţiunea unor agenţi externi. Astfel, endoteliul capilarelor pulmonare este atacat cu precădere de către oxigen, bleomycină, radiaţii, chimioterapia şi radioterapia antitumorală având efectul cel mai toxic. Celulele epiteliului alveolar sunt sensibilizate prin acţiunea produselor ierbicide de tip paraquat etc.

Câteva dintre drogurile considerate a avea efect toxic asupra ţesutului pulmonar sunt: bleomycina, mitomycina C, nitrofurantoin, aspirina, amiodarona, procainamida, heroina, morfina, propoxyphenul, oxigenul, drogurile tocolitice.

În funcţie de perioada în care intervine factorul respectiv (embrionară, fetală etc.) dar şi în funcţie de momentul exact al acţiunii (organul se află într-un puseu de creştere activă sau într-o perioadă de repaus) se pot produce diferite tulburări de dezvoltare.

Originea malformaţiei poate fi maternă, deci endogenă, sau exogenă.

Ea poate rămâne în stare latentă, din punct de vedere clinic, până la vârste destul de înaintate. Oprirea în evoluţie poate face uneori imposibilă supravieţuirea. Ajungem astfel la delimitarea a două mari categorii de afecţiuni malformative pulmonare, compatibile (hipoplazia pulmonară) şi incompatibile cu viaţa (agenezia pulmonară bilaterală).

Hipoplazia pulmonară se caracterizează prin slaba dezvoltare a unui plămân (HP totală), sau lob, segment (HP parţială).

Este cea mai frecventă dintre malformaţiile bronhopulmonare, cu origine cert congenitală.

ASPECTE ETIOPATOGENICE ALE HIPOPLAZIEI PULMONARE

Hipoplazia poate fi uni sau bilaterală şi se acompaniază întotdeauna de hipoplazia vasului pulmonar corespunzător. Hipoplazia pulmonară bilaterală se întâlneşte rar ca malformaţie izolată şi în acest caz este considerată a fi primitivă. Hipoplazia pulmonară primară, neînsoţită de alte anomalii congenitale este o afecţiune deosebit de rară.

Literatura descrie următoarele variante ale hipoplaziei pulmonare:

A) *Hipoplazia primară fără factori etiologici evidenţi asociaţi.*

Prin definiţie, ea semnifică un defect intrinsec de dezvoltare pulmonară. Se incriminează o anomalie necunoscută a controlului sistemului nervos central asupra mişcărilor respiratorii fetale ca un posibil factor cauzal. S-a descris şi acţiunea unor droguri teratogene, denutriţia gravidei, diabetul, hipoxia fetală, ca factori cu potenţial rol în hipoplazia pulmonară primară (19).

B) *Hipoplazia secundară* apare împreună cu alte anomalii congenitale ce pot fi implicate în patogenia ei. În această varietate nu intervine numai un singur mecanism etiopatogenic. Mecanismele incriminate pot fi grupate în cinci categorii:

1. Reducerea volumului unui hemitorace.
2. Reducerea perfuziei vasculare pulmonare.
3. Încetinirea mişcărilor respiratorii fetale.
4. Pierderi de fluid pulmonar.
5. Anomalii mezodermale primare.

Vom detalia succint aceste grupe de cauze.

1. **Reducerea volumului unui hemitorace** se asociază cel mai des cu o HP şi poate avea mai multe cauze. Cel mai frecvent se descrie o masă care ocupă spaţiu în cadrul cavităţii pleurale. Ea constă din conţinutul abdominal, ce a trecut printr-o hernie diafragmatică. O confirmare experimentală a acestor date s-a obţinut prin inducerea de hernii diafragmatice la feţii de oaie, reducând spaţiul intratoracic disponibil pentru dezvoltarea plămânilor şi cauzând astfel HP ipsilaterală (19). Prezenţa unei hernii diafragmatice unilaterale este asociată frecvent cu hipoplazii pulmonare bilaterale indicând că o simplă lipsă de spaţiu pleural nu este în ea însăşi o cauză de hipoplazie. Revizuirea literaturii cu cazurile de HP a demonstrat că plămânul stâng este mai des implicat decât cel drept (21). Unele diformităţi ale cuştii toracice sau tulburări de dezvoltare a diafragmului se asociază cu HP, acţionând în cadrul aceluiaşi mecanism.

Hipoplazia pulmonară se poate întâlni şi asociată cu achondroplazia şi anencefalia sau spina bifida, condiţii care modifică forma cutiei toracice şi limitează expansiunea pulmonară (22).

Un alt grup relativ mare de anomalii de dezvoltare concomitent cu producerea de HP este legat de rinichi şi tractul urinar. Dintre acestea, sindromul Potter este cel mai frecvent, el fiind caracterizat prin asocierea HP - agenezie renală bilaterală sau displazie renală şi un număr de aspecte dismorfice, incluzând aici hipertelorism, epicantus, retrognaţia şi urechi jos inserate. Aceşti pacienţi fie că se nasc morţi, fie că decedează la scurt timp după naştere, printr-o insuficienţă respiratorie severă. Tot în acest grup de cauze se include şi hidramniosul, care poate provoca HP printr-un efect restrictiv asupra mişcărilor respiratorii fetale şi a creşterii pulmonare producând compresiunea toracelui fetal.

Lucrări experimentale (1) arată că există o deficienţă de prolină produsă de rinichiul fetal ca o cauză aparentă a creşterii pulmonare deficitare şi nu oligohidramniosul *per se*. Normal, plămânul fetal conţine lichid amniotic. Acesta e secretat atât de rinichi cât şi de plămân.

Scanned with OKEN Scanner

În caz de oligohidramnios asociat cu deficienţe renale de alte cauze, dezvoltarea bronhiilor, a alveolelor şi a ţesutului interstiţial poate fi grav afectată (29, 14).

Hipoplaziile pulmonare care se datorează hidramniosului sunt de obicei bilaterale, dar plămânii sunt în totalitate dezvoltaţi, deşi mai mici decât normal (4).

Corelaţia dintre malformaţiile aparatului renal şi dezvoltarea unei hipoplazii pulmonare i-a determinat pe Hislop şi colab. să situeze defectul cauzal între săptămânile 12 şi 16 de gestaţie.

Unele afecţiuni cardiace, de exemplu hipertrofia cardiacă congenitală idiopatică, pot şi ele să limiteze cantitatea de spaţiu disponibilă plămânului aflat în dezvoltare.

2. **Reducerea perfuziei vasculare pulmonare.** Există HP produse în condiţiile scăderii fluxului arterial pulmonar din plămânul în formare. De exemplu, la unii pacienţi cu tetralogie Fallot, precum şi pe studii experimentale de ligaturi unilaterale ale arterei pulmonare la porci, s-a observat o scădere a numărului şi dimensiunilor alveolelor. Deci apare o dezvoltare pulmonară parenchimatoasă anormală, cauzată, se pare, de o hipoplazie de arteră pulmonară (15).

3. **Încetinirea mişcărilor respiratorii fetale.** Winston şi col. (28) au studiat dezvoltarea unor HP apreciabile la iepurii supuşi unor lezări de coloană cervicală (intrauterine) şi la mieii care au suferit secţiuni bilaterale ale nervilor frenici. Sistemul nervos central joacă un rol principal în dezvoltarea pulmonară, posibil prin menţinerea mişcărilor respiratorii fetale normale. Se pare că există şi unele anomalii neurologice care ar putea da naştere la HP.

4. **Pierderi de fluid pulmonar**

Adzick şi col. (2) se referă la etiologia HP asociate cu oligohidramnios, care ar putea fi explicată prin mai multe mecanisme.

a) Compresiunea fetală şi limitarea spaţiului intratoracic.

b) În mod normal, lichidul din spaţiile aeriene creşte de la 4-6 ml/kgc în perioada iniţială de gestaţie, până la 20 ml/kg aproape de termen (18). Mişcările respiraţiei fetale intervin ca principali factori stimulatori ai creşterii pulmonare. În cazul în care se accentuează deficitul de fluid pulmonar, consecutiv apare defectul de dezvoltare pulmonară. Este bine demonstrat astăzi că pierderea de fluid amniotic prin drenaj traheal cronic conduce la o HP severă (3).

c) În trimestrul II de sarcină, un factor de risc pentru HP poate fi reprezentat de ruptura prematură de membrane.

Studiul lui Vergani şi colab. (26) dedicat acestui aspect a încercat să stabilească contribuţia independentă a vârstei gestaţionale la care este produsă ruptura de membrane, a perioadei de latenţă şi a severităţii oligohidramniosului la producerea HP.

Cei doi factori de risc sunt vârsta gestaţională a producerii rupturii de membrane şi severitatea oligohidramniosului. Ei influenţează şi pot fi factori decisivi ai producerii unei HP.

Autorii japonezi (13) au experimentat tratamentul prin amnioinfuzii de soluţii saline la 12 feţi ameninţaţi cu ruptură prematură de membrane (înaintea vârstei gestaţionale de 27 de săptămâni) complicată prin oligohidramnios. Astfel s-a putut preveni chorioamionita, hipoplazia fetală şi s-a întârziat naşterea. Rezultatele au demonstrat că perfuzia a fost eficientă în prevenirea instalării oligohidramniosului şi deci a producerii HP la aceşti copii.

5. **Anomalii mezodermale primare**

Kallen şi Winberg (16) au studiat necroptic 6188 de copii malformaţi şi au ajuns la concluzia că asocierea unor anomalii pulmonare cu cele renale şi altele din cadrul sindromului Potter rezultă dintr-o anomalie fundamentală a mezodermului caudal în dezvoltare. Cauza acestei anomalii mezodermice nu se cunoaşte deocamdată, dar autorii au presupus că sunt implicaţi unii factori de mediu, cum ar fi drogurile toxice (antiinflamatorii, unele cardiotonice, citostatice, analgetice) sau radiaţii terapeutice care au fost administrate mamei anterior (20).

În afara cazurilor de HP secundară, cuprinsă în cele cinci categorii de mai sus, se mai descriu şi alte tipuri secundare de plămân congenital mic.

Aici se includ:

a) Sindromul Down:

Un studiu pe copii cu boli cardiace congenitale în vârstă de minim o lună (24), a permis unele corelaţii între acest sindrom şi HP. Pacienţii cu sindrom Down aveau o alveolarizaţie inadecvată a plămânului terminal, distal de bronhiolele terminale, o lărgire alveolară şi o mare reducere a numărului de alveole. Autorii nu găsesc o explicaţie satisfăcătoare pentru HP din cadrul sindromului Down, rezumându-se la asocierea unei tulburări în mişcările respiratorii fetale şi totodată o perturbare a volumului de fluid amniotic.

b) Izoimunizarea Rhesus

Yuksel, Greengough şi colab. (27), într-o lucrare intitulată *"Anomalii ale volumului pulmonar ce decurg din izoimunizarea Rhesus"* comunică următoarele: izoimunizarea Rh este asociată cu HP rezultată de obicei prin compresiune cronică determinată de revărsatele pleurale fetale. A fost incriminat un mecanism imun precoce. Astfel, la supravieţuitorii la care s-au efectuat transfuzii intrauterine precoce ne putem aştepta la anomalii ale volumului pulmonar. La copiii la care prima transfuzie s-a efectuat la vârsta gestaţională mai mică de 24 de săptămâni, capacitatea reziduală funcţională (CRF) era

Scanned with OKEN Scanner

semnificativ mai scăzută decât la cei la care s-a produs transfuzia peste această vârstă. Autorii susţin existenţa unui mecanism imun ce afectează creşterea pulmonară în izoimunizarea Rh.

c) Sindromul Klippel-Feil ("omul fără gât")

Este o anomalie congenitală reprezentând absenţa şi fuziunea unor părţi ale vertebrelor cervicale – aspect de gât scurt. Alteori se asociază şi fenomene de platibazie, care reprezintă dezvoltarea insuficientă a oaselor occipitale. Consecinţa o reprezintă tulburările respiratorii şi tulburări algice în teritoriul cervico-branhial. Se mai pot asocia: siringomielie, sindactilie, retard mintal şi uneori surditate (prin atrezia conductului auditiv), chiar şi HP secundară.

d) Anencefalie, hidrocefalie asociate cu HP.

e) *Un sindrom ce include anchiloze şi anomalii faciale multiple asociate cu HP.*

f) Sindromul "scimitar" (Sd. Cemetiere – al iataganului)

Literatura descrie 95 de cazuri (5). Acest sindrom reuneşte: hipoplazie pulmonară dreaptă, dextropoziţia cordului, aport vascular sistemic în plămânul drept şi drenaj venos aberant al acestuia în vena cavă inferioară. Alteori componenta parenchimatoasă pulmonară se reduce numai la absenţa lobului pulmonar drept superior. În 25% din cazuri există leziuni cardiace – mai ales defect septal atrial.

Cauza este nedefinită. Probabil, ea se află în dezvoltarea mugurelui pulmonar drept precoce, secundar persistenţei conexiunilor embrionice ale plexului pulmonar cu venele cave. S-au relatat şi cazuri de moştenire autosomală (tată – fiică 1 caz). Boala afectează în mod egal ambele sexe.

g) Cardiopatii cu şunt stânga – dreapta

Cardiopatii congenitale cu scăderea debitului pulmonar se asociază cu anomalii de dezvoltare pulmonară (8). O sinteză a cauzelor HP secundare este prezentată în tabelul II.

Tabel II

Malformaţii asociate cu hipoplazia pulmonară

Majore	Minore
1. Agenezie de diafragm	1. Omphalocel, malrotaţie de intestin, rinichi în potcoavă
2. Displazii renale	2. Situs inversus, atrezie duodenală
3. Anomalii cromosomiale	3. Rinichi polichistic, absenţa nervilor oculomotori, fuziune între splină si pancreas
4. Cardiopatii congenitale	4. Absenţa lobului stâng al tiroidei
5. Anomalii ale sistemului nervos central şi gastrointestinal	5. Hidrocefalie, agenezie de colon stâng, hipoplazie viscerală generalizată
6. Hydrops fetalis	6. Anomalii faciale

CONCLUZII

Hipoplaziile pulmonare reprezintă 0,05-0,18% din totalul bolilor pulmonare şi 0,02% dintre malformaţiile de alte origini diagnosticate în decursul unui an calendaristic (8). La adult formele primitive se întâlnesc în 94,5% (25). La copii şi nou născuţi predomină formele secundare: hernii diafragmatice congenitale 29,2%, sindrom Down 28%, izomunizarea Rh 12,5%, oligohidramnios 8,3%, anomalii de dezvoltare renală 7,8% etc.

Aşa cum s-a arătat mai sus, cauzele HP sunt multiple. Pentru precizarea acestora prezintă importanţă practică stabilirea momentului opririi dezvoltării pulmonare.

Majoritatea autorilor (7, 9) susţin că aceasta are loc după încheierea primelor săptămâni de viaţă intrauterină, deci în perioada embrionară. Alte opinii (23) situează defectul de dezvoltare la finele perioadei fetale şi începutul celei neonatale ceea ce ar explica absenţa anomaliilor parenchimatoase. Acestui fapt se datorează şi latenţa simptomatologiei, respectiv buna toleranţă clinică a malformaţiei până la vârste înaintate.

Bibliografie

1. **Adamson D., Zeltner T.B., Burri S.** – The postnatal development and growth of the human lung . *Morphology Respir. Physiol., 1987, 67, p. 269-282.*

2. **Adzick S., Harrison M.** – Hypoplasia and oligohzdramnios contributions of lung fluid and fetal breathing movements.*J.of Ped. Surg, 1984, vol. 19, nr. 6, p. 36-48.*

3. **Alcorn D., Adamson T.M., Malonez J.E.** – Morphological effects of phrenectomy in the fetal lamb lung – *J. Anat., 1977, 124, p. 526-529.*

4. **Bates M.** – Total unilateral pulmonary sequestration – *Thorax, 1965, 23; p. 311-15.*

5. **Baum S., Welinscky E.** – *Textbook of Pulmonary Diseases, 1989, p. 324-340.*

6. **Breton L., Dubois M.** – Les malformations congenitales du poumon, *Paris, 1957.*

7. **Bumbăcescu N., Cucu P.** – Modificări bronşice şi vasculare în bronhopneumopatiile congenitale – *a VIII a Sesiune Ştiinţifică a Institutului de Ftiziologie Bucureşti, 1969, p. 285-295.*

8. **Clements B.S., Warner J.O.** – Developmental abnormlities – *Respiratory medicine, 1991, vol. I, p. 409-417.*

9. **Cucu P.** – Bronhopneumopatiile congenitale, *1974, teză de doctorat.*

Scanned with OKEN Scanner

10. **Delarue J., Paillas J., Abelanet H., Chemette G.** – Les bronchopneumopathies congenitales – *Les Bronches, 1939, 2, p. 114-196.*

11. **Engel A.** – The prenatal lung, *1966, p. 103-12.*

12. **Gaultier Ch.** – Croissance pulmonaire- *La Presse Medicale, 1990, 19, nr. 39, p. 1788-90.*

13. **Haribe N., Ishikawa H., Hashiba Z., Kuno N., Ito H., Miwa S., Ochi M., Fujimura Y et al** – The amniofusion therapz of saline solution for premature rupture of the membrane before 27 weeks gestational age – *Nip. Sanka – Fuj-Gak-Zas, 1993, vol. 45 (9), p. 1023-9.*

14. **Hislop A., Hey E., Reid L.** – The lungs in congenital bilateral renal agenesis and dysplasia – *Arch.Dis.Child., 1979, 54, 32.*

15. **Hawoeth S.G., McKenzie S.A., Fitzpatrick M.L.** – Alveolar development after ligation of left pulmonary artery in newborn pigs. Clinical relkevance to unilateral pulmonary artery – *Thorax, 1981, 36, p. 938.39.*

16. **Kallen B., Winberg K.** – Caudal mesoderm pattern of anomalies from renal agenesis to siringomielia – *Teratology, 1974, 9, 99-112.*

17. **Landing B.H., Angela S.M., Herta N., Larson E.F., Turner M.** – Labeled lectin studies of renal tubular dysgenesis, and renal tubular atrophy of postnatal renal ischemia and end-stage kidney disease – *Pediatr. Pathol., 1994, vol 14, p. 87-99.*

18. **Longo L.D.** – Fetal gas exchange – *The Lung, 1990, vol.I, 6.1.5, p. 1023-28.*

19. **Lorimer A.A, Manus A.G., Tyler W.S.** – Morphometry of normal and hypoplastic lungs in newborn lambs – *Curr.Top.Surg.Res., 1976, p. 431-442.*

20. **Martin W.J.** – Factori de risc în dezvoltarea pulmonară normală, *The Lung,1991, vol.I, New York, p. 211-213.*

21. **Oyamada S.** – Unilateral pulmonary hyploplasia in an adult – *Am.J.Roentg., 1953, 91, p. 265-68.*

22. **Spencer H.** – Pathology of the lung, *1985, vol.I, p. 83-88.*

23. **Stan A., Cărpinişan C.** – Patologia chirurgicală a toracelui, *Ed. Med. Bucureşti, 1958.*

24. **Thurlbeck W.M., Cooney T.P.** – Lung growth and development in anencephaly – *Am.Rev.Resp.Dis., 1985, 132, p.590-595.*

25. **Trofor A.** – Hipoplazia pulmonară, Editura Timpul, Iaşi ,2000.

26. **Vergani P., Ghidini A., Locatelli A., Cavallone M., Ciarla I., Cappellini A., Lainski R.H.** – Risk factors for plmonary rupture of membranes – *Am.J.Obst. Gynecol, 1994, vol. 175, p. 1359-64.*

27. **Yuksel B., Greengough A., Kypros N.** – Rhesus disease and lung volume abnormalities at follow-up – *Congr.Eur.Resp.Soc. – 1992.*

28. **Winston R.M.L., Wigglesworth J.S., Barlett K.** – Influence of the central nervous system on fetal lung development – *Arch.Dis. Child, 1977, 52, 965-969.*

29. **Wigglesworth J.S., Desai R.** – Fetal lung hypoplasia biochemical and structural variations and their possible signifiance- *Arch.Dis.Child, 1982, 56, p. 606-615.*

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

Îmbolnăvirile cu micobacterii netuberculoase

GABRIELA JIMBOREAN, MARIA NEMEŞ, MARINELA GABOR[1]

Alături de micobacteriile ce determină tuberculoza cuprinse în complexul Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum, BCG, M. microti), sunt bine cunoscute micobacteriile atipice netuberculoase (MNT) ce pot determina colonizare sau îmbolnăviri la om (micobacterioze). Clasificarea MNT (Runyon 1959-1966) se îmbogăţeşte continuu cu noi specii. MNT sunt, din punctul de vedere al patogenităţii: saprofite, condiţionat patogene (oportuniste) sau strict patogene (6, 7, 11, 20). Unele MNT considerate iniţial nepatogene au fost depistate a fi condiţionat patogene capabile să determine îmbolnăviri în condiţii de imunodepresie (tabel I).

Tabel I

Specii de micobacterii netuberculoase

I. **Micobacterii fotocromogene** (culturile dezvoltate la 37°C la întuneric nepigmentate, expuse la lumina zilei sau la o lumină de 30 W, la 50 cm, se pigmentează galben portocaliu după ce sunt reintroduse la întuneric):
- M. kansasii - patogen
- M. marinum - patogen
- M. simiae - condiţionat patogen;

II. **Micobacterii scotocromogene** (culturile dezvoltate la 37°C la lumină sau întuneric sunt colorate galben portocaliu):
- M. scrofulaceum - condiţionat patogen
- M. flavescens - saprofit
- M. aquae - saprofit
- M. ulcerans - patogenitate strictă
- M. gordonae - saprofit
- M. szulgai - condiţionat patogen
- M. xenopi - condiţionat patogen;

III. **Micobacterii necromogene:**
- M. avium - condiţionat patogen
- M. intracellulare - condiţionat patogen
- M. terrae, gastri, triviale – saprofiţi
- M. malmoense - condiţionat patogen
- M. nonchromogenicum - saprofit;

IV. **Micobacterii cu creştere rapidă** (rapid growers) - culturile apar după 2-5-7 zile pe medii solide standard:
- M. fortuitum şi M. chelonei - condiţionat patogeni
- M. parafortuitum - saprofit
- M. phley - condiţionat patogen
- M. vaccae - saprofit
- M. smegmatis şi M. thermoresistibile - condiţionat patogeni;

Micobacterii greu încadrabile:
- M. paratuberculosis - patogen
- M. haemofilum - condiţionat patogen

Micobacterii netuberculoase necultivabile:
- M.leprae

Aspecte epidemiologice, patogeneză, condiţii favorizante

Incidenţa reală a micobacteriozelor nu este cunoscută deoarece nu există declararea obligatorie a cazurilor. Good şi Snider apreciază în SUA, în 1980, în perioada anterioară infecţiei HIV un număr de 2760 de cazuri de boală. Dintre toate micobacteriile izolate în 1980 în SUA, 65% au fost M. tuberculosis, 21% M. avium (3,2‰), 6,5% *rapid growers* (1,1‰), 3,5% M. kansasii (0,5‰), 2% M. scrofulaceum (20). Din afectarea pulmonară micobacteriană din Anglia, 5% este determinată de MNT (6). Alte zone endemice sunt pentru M. avium: Japonia, vestul Australiei, India, Norvegia, Olanda, Germania şi diferite ţări africane. M.kansasii a fost izolat şi în Anglia, Germania, India, Australia dar mult mai rar ca şi M. avium. În România nu este cunoscută în prezent frecvenţa infecţiei şi îmbolnăvirii cu MNT. În 1969 pe un studiu de 4100 tulpini s-au izolat 3% MNT din care 69% scoto-cromogene, 20,6% M. fortuitum, 3,4 % M. intracellulare (19). În judeţul Mureş între 1994-1999 s-au înregistrat 43 de cazuri de îmbolnăviri - micobacterioze dar s-au izolat un număr mare de tulpini de MNT - 274 (231 provenind de la cazuri cu germeni saprofiţi, colonizare temporară sau de suprainfecţie a mediilor). La pacienţii cu SIDA

[1] Clinica de PneumoftiziologieTârgu-Mureş.

Scanned with OKEN Scanner

MNT se izolează în 20-30% iar la necropsie depistarea creşte la 50-80% (5, 11).

Răspândirea MNT este ubiquitară în mediu (în sol, aer, pe plante, în apa dulce sau sărată, alimente) şi pentru anumite specii există chiar răspândire la om şi la animale ca saprofiţi componenţi ai microcenozelor mucoaselor orale, respiratorii, gastrointestinale sau genitale. **Transmisia** nu se face de la om la om ci din mediu la persoanele cu imunitate deficitară sau cu leziuni pulmonare preexistente sau în condiţii speciale de inoculare profundă (13, 19, 20, 21). Există puţine date privind **patogeneza** îmbolnăvirii cu MNT. Se apreciază pe baza studiilor cu IDR la sensitine, că un mare număr de persoane prezintă infecţii latente cu M. avium sau în alte zone - Texas, Louisiana, Florida - cu M. kansasii (19, 20). În Burma sau India predomină infecţia şi sensibilizarea la M. scrofulaceum sau M. avium (Stansford J. şi colab). Infectarea se face pe cale aerogenă, digestivă sau cutanată.

Pentru a se realiza îmbolnăvirea după infectare sau reactivarea tardivă a infecţiei latente sunt absolut necesare **condiţii favorizante la nivelul gazdei** având în vedere slaba patogenitate a germenilor. Se descriu forme localizate şi forme diseminate (13, 20):

A). Micobacteriozele localizate pulmonare sau extrapulmonare izolate apar la persoane cu imunitate sistemică normală dar condiţii locale predispozante:

- boli cronice pulmonare cu clearance mucociliar sau apărarea prin macrofagul alveolar deficitare: pneumoconioze, emfizem bulos, bronşită cronică, bronşiectazii, mucoviscidoză, sindroamele posttuberculoase, fibroze pulmonare, torace cifoscoliotic, tumorile maligne;
- aspiraţia eso-bronşică;
- prolaps de valvă mitrală;
- traumatisme şi intervenţii operatorii, plăgi şi escoriaţii cutaneo-mucoase;
- iatrogen - infecţii ale pielii, ţesuturilor moi, oaselor prin instrumentar nesteril sau procedee invazive, ce distrug barierele de apărare (endoscopii, biopsii, implanturi, transplanturi, chirurgie cardiovasculară, estetică, a ochiului etc);

B). Micobacteriozele diseminate sunt determinate de imunodeficienţa pe linie celulară, apărută în diferite condiţii: infecţia HIV avansată (SIDA) cu limfocite CD4 <200-50/mm^3, hemopatii maligne, deficite imune ereditare, tratamente cronice cu corticosteroizi, citostatice, boala de iradiere.

CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN MICOBACTERIOZE

Simpla izolare a MNT din diferite produse nu este echivalentă cu desemnarea lor ca agenţi patogeni, cunoscându-se caracterul lor de saprofiţi ai microbiocenozelor sau posibilitatea suprainfectării mediilor de cultură. De aceea în diagnosticul micobacteriozelor operează în mod asociat mai multe criterii, dintre care cele bacteriologice sunt mai severe decât în cazul tuberculozei (13, 22):

1) ***Criterii epidemiologice:***

- Contact cu animale sau elemente din mediu în care sunt prezente MNT (contactul nu duce obligatoriu la infectare dar asigură accesul la germeni);
- Testele IDR la sensitine nu sunt specifice datorită reactivităţii încrucişate dintre diferite specii (inclusiv cu bacilul Koch) şi datorită vaccinării pe scară largă cu BCG. În zonele cu largă răspândire a MNT în mediu, populaţia în ansamblul ei poate fi sensibilizată la MNT astfel că IDR pozitiv la o sensitină nu face diferenţa între sensibilizare la infecţie sau îmbolnăvire;
- Prezenţa obligatorie a unor factori favorizanţi: imunitate sistemică puternic deprimată sau condiţii de apărare locală deficitare care să permită pătrunderea şi dezvoltarea infecţiei oportuniste;
- Micobacteriozele apar de regulă în zone cu endemie scăzută de tuberculoză.

2) ***Criterii clinice:***

- Evoluţie clinică lentă, benignă cu excepţia formelor diseminate la persoanele imunocompromise; simptomatologia este adesea mascată de o afecţiune pulmonară subiacentă. Tusea, subfebrilitatea, scăderea ponderală, astenia, hemoptizii mici pot să apară dar nu sunt specifice micobacteriozelor;
- Potenţialul de diseminare hematogenă este foarte redus (excepţie fac imunodepresiile confirmate);
- Afectarea pulmonară este întâlnită cu precădere la bărbaţii de vârstă mijlocie sau mai avansată decât în cazul tuberculozei; afectarea ganglionară apare la copiii preşcolari şi este mai ales cervicală (14, 22);
- Tratamentul este dificil datorită multiplelor chimiorezistenţe naturale ale germenilor la drogurile clasice majore; tratamentul se prelungeşte la 9-24 luni şi se ghidează după antibiogramă şi după evoluţia clinico-bacteriologică a cazului; chirurgia asociată este recomandată în formele localizate.

3) ***Criterii radiologice:***

În susţinerea diagnosticului este necesară o corespondenţă clinico-radio-bacteriologică; imaginile radiologice nu sunt patognomonice pentru micobacterioze, ele putând apărea şi în tuberculoză sau în unele micoze; imaginile radiologice pot doar să sugereze o micobacterioză (6, 13, 20, 22). Imagini sugestive în determinările pulmonare la persoanele cu imunitate necompromisă sunt:

- Cavităţi multiple cu pereţi subţiri, frecvent unilaterale, cu puţine infiltrate în jur, fără reacţie pleurală sau adenopatie hilară şi fără diseminări bronhogene, situate în lobii superiori ca şi în tuberculoză;
- Infiltrate nodulare subpleurale, bilaterale, frecvent mediobazale, întâlnite mai ales la femei şi asociate cu bronşiectazii (4). La pacienţii imunodeprimaţi apar infiltrate difuze sau localizate, fără cavitaţie şi cu limfadenopatie mediastinohilară.

4) ***Criteriile bacteriologice*** sunt severe pentru a se putea face distincţia între starea saprofită şi cea de agent

Scanned with OKEN Scanner

patogen activ. Îmbolnăvirea este argumentată în următoarele condiţii (5, 6, 7, 20, 22);

• *Izolarea repetată, de cel puţin 3-4 ori a aceleiaşi tulpini* în zile diferite, la intervale mari; izolarea în cultură „pură", fără depistarea altor patogeni cunoscuţi;

• Corespondenţă între microscopia pozitivă în bacili acido-alcoolo-rezistenţi şi cultura cu MNT;

• *Confirmarea prin cultură prin număr mare de colonii*; antibiograma lărgită - în toate cazurile;

• Recoltarea se face preferenţial prin bronhoscopie ("recoltare bronşică protejată" din periferie, lavaj bronho-alveolar-LBA) sau din ţesuturi profunde (material de biopsie, sânge); evidenţierea aceleiaşi tulpini în ţesuturi diferite este sugestivă în formele diseminate;

• Corelaţie cu **ex. histopatologic (granuloame specifice** în absenţa tuberculozei) şi clinico-radiologic.

IDENTIFICAREA MNT

Identificarea MNT necesită metode complexe, scumpe şi greu accesibile. Identificarea se face prin teste enzimatice, cromatografice şi ale biologiei moleculare. În prezent se bucură de recunoaştere internaţională de către „Subcommittee for Taxonomy of the Mycobacteria of the International Committee on Systematic Bacteriology" următoarele standarde minime pentru *încadrarea în genul Mycobacterium*: acido-alcoolo-rezistenţa, conţinutul în guanină+citozină a ADN, detecţia acizilor micolici din peretele bacterian, cât şi pentru *identificarea speciilor:* viteza şi temperatura de creştere, pigmentogeneza, rezistenţa la inhibitori, detecţia niacinei, nitratreductaza, activitatea catalazică, ureazică, hidroliza Tween, arilsulfataza, pirazinamidaza, activitatea alfa-esterazică, profilul acizilor nucleici, hibridizare cu ADN (26).

A) Standarde minime pentru genul Mycobacterium (7, 12, 26)

1. **Acido-alcoolo-rezistenţa (AAR).** Bacilii din genul Mycobacterium prezintă în coloraţia Ziehl-Neelsen culoarea roşie datorită rezistenţei la decolorare cu soluţie acido-alcoolică. Germenii altor genuri ce conţin acizi micolici în perete (Corynebacterium, Gordona, Nocardia, Rhodococcus, Tsukamurella) pot determina acid-rezistenţă pe medii bogate în lipide dar de regulă aceşti germeni nu sunt şi alcoolo-rezistenţi, prezentând grade diferite de decolorare (germeni cianofili);

2. **Analiza acizilor micolici.** Cromatografia în strat subţire şi gaz-lichid permite detectarea esterilor metilici ai acizilor micolici din peretele bacterian, cu număr de atomi de carbon cuprinşi între C22 şi C26 după piroliză - caracteristică a genului Mycobacterium. Restul genurilor ce conţin acizi micolici, amintite mai sus, eliberează esteri cu lungimea lanţurilor cuprinsă între C12 şi C22 mononesaturaţi.

Metodele permit şi identificarea speciilor de micobacterii prin compararea profilului acizilor micolici obţinuţi, cu tulpini de referinţă existente în programul computerizat. Cromatografia gaz-lichid de înaltă performanţă permite diferenţierea rapidă în 90 de minute a 27 specii (12, 13, 22).

3. **Conţinutul adecvat al ADN în guanină+citozină.** Se realizează extracţia enzimatică a ADN, purificarea lui şi prin lichid-cromatografie se determină conţinutul în guanină şi citozină. Genul Mycobacterium prezintă un conţinut în ADN G+C cuprins caracteristic între 61 şi 71 mol%, restul genurilor producătoare de acizi micolici prezentând valori situate în afara acestor limite (26).

B) Teste de identificare a speciilor de micobacterii (7, 12, 20, 26)

1. **Viteza de creştere pe mediile solide cu ou** - împarte MNT în: MNTcu creştere rapidă gr.IV şi MNT cu creştere lentă gr.I-III (coloniile apar înainte sau după 7 zile de incubare);

2. **Temperatura de creştere.** Marea majoritate a MNT cu creştere lentă cresc la temperaturi de 35-37°C. M. marinum şi M. ulcerans se dezvoltă sub 33°C. Când se suspicionează această etiologie (granuloame de piscină, leziuni cutanate în zone endemice) culturile se vor incuba şi la 25 –30°C. M. cookii şi M. haemofilum nu se dezvoltă la 37°C, doar la 33°C şi mai puţin. M. avium creşte la 45°C în timp ce M. intracellulare nu creşte la această temperatură. M. xenopi şi M. shimodei pot creşte şi la 45°C. M. fortuitum şi chelonei cresc la 25°C iar M. phley şi smegmatis cresc la 45°C;

3. **Morfologia macroscopică a coloniilor,** deşi nu este o constantă absolută a tuturor tulpinilor dintr-o specie, asigură pentru specialiştii cu experienţă o primă diferenţiere a BK de MNT:

a) *Pe mediile cu ou* se pot întâlni următoarele aspecte morfologice:

• Colonii de tip „R-Rough"- rugoase, bine dezvoltate „eugonice", neregulate, uscate, gălbui prezintă M. tuberculosis, BCG iar dintre MNT - M. flavescens, M. ulcerans, M. triviale, M. haemophilum;

• Colonii de tip „S-Smooth", netede, "disgonice" se dezvoltă lent, mici, punctiforme, cremoase, albicioase; apar la M. bovis, M. microti, la majoritatea MNT;

• M. fortuitum încorporează verdele de malachit, coloniile apărând de culoare verde;

b) Pe *mediul cu agar Mc Conckey* M. fortuitum determină colonii cu tentă roşie;

c) Mediile la care se adaugă *gruparea „hem"* sunt recomandate pentru efectuarea culturilor la pacienţi imunodeprimaţi la care se suspicionează o infecţie cu M. haemophilum (12);

d) *Sistemul Septi-Check* - asociază un mediu lichid cu o lamă cu trei medii solide pe care pot creşte toate micobacteriile. În acest fel se pot obţine rapid microculturi pe lamă şi culturi primare pe mediu lichid. Metoda este utilă pentru infecţiile mixte (23);

e) *Sistemele Bactec* (3, 7, 16) detectează precoce (2 – 8 zile) radiometric sau colorimetric creşterea micobacteriană (indice de creştere >10). La un indice de creştere de 50 -100 se continuă cu metoda Bactec NAP-TEST, iar la 500 se trece pe medii Bactec cu droguri pentru antibiogramă. Precizarea speciei se face prin teste enzi-

Scanned with OKEN Scanner

matice sau sonde de ADN. Metoda Bactec NAP-TEST utilizează o substanţă complexă pentru inhibarea creşterii micobacteriilor tuberculoase, în timp ce fie nu inhibă fie inhibă foarte puţin creşterea MNT;

4. **Morfologia microscopică a germenilor din culturi** (12):

• *Coloraţia Ziehl Neelsen* din cultură permite confirmarea AAR caracteristică genului şi aspectul bacilar. MNT, bacteriile din alte genuri şi actinomicetele sunt cianofile cu forme cocoide (M. avium), cocobacilare sau filamentoase, mult alungite, uneori ramificate în micelii cu extremităţi îngroşate;

• Anumite *aspecte microscopice* ţin de patogenitatea germenilor - dispunerea în „corzi serpentine" (la M.tuberculosis) sau „grămezi" (la M. bovis) a bacililor virulenţi tuberculoşi datorită conţinutului lor în „cord factor". MNT sunt profund dispersate în frotiu. M. avium poate produce corzi foarte mici, iar M. kansasii corzi mai lungi dar laxe. Concomitent pe frotiu apar şi germeni dispersaţi;

• *Metoda microcoloniilor pe lamă* (Middlebrook 7H11 cu agar sau Dubos cu agar oleic) permite identificarea rapidă a micobacteriilor, o diferenţiere preliminară prin caracterele de cultură şi chiar antibiogramă rapidă. Analiza lamelor se face la microscopul cu luminiscenţă (12). M. tuberculosis dezvoltă colonii din ziua a 3-a -7-a cu margini neregulate, cu germenii grupaţi în corzi. Coloniile de M. avium apar din ziua a 2-a -10-a şi au un aspect de „ou-ochi prăjit" cu margini nete. Coloniile de M. kansasii formează torsade subţiri şi fixează cristalele de caroten. Coloniile de M. scrofulaceum sunt subţiri transparente, colorate în galben (10).

Deşi aspectul microscopic nu stabileşte în mod absolut identitatea micobacteriilor, totuşi estimarea microscopică are valoarea unui test preliminar de selecţie.

5. **Pigmentaţia coloniilor** (dezvoltarea de pigmenţi carotenoizi): MNT se încadrează în grupele I-IV;

6. **Testele enzimatice** cele mai importante sunt: testul niacinei, testul catalazei, testul nitratreductazei; rezistenţa la HIN, hidrazida acidului thiophene-2-carboxylic, hydroxylamină, acidul p-nitrobenzoic, clorura de sodiu, thiacetazonă, hidroliza Tween 80; activitatea ureazică, a acid phosphatazei, a arylsulfatazei, a pirazinamidazei şi a alfa-esterazei (7, 12, 20, 26, 22);

Testul niacinei este cel mai important şi simplu test enzimatic de diferenţiere a M. tuberculosis şi M. microti (test pozitiv) de marea majoritate a MNT (test negativ) şi de M. bovis (test negativ). Pentru cazurile foarte rare de test la niacină negativ pentru M. tuberculosis se efectuează testul nitrat-reductazei care este pozitiv pentru M. tuberculosis dar negativ pentru M. bovis.

Testul activităţii catalazice la 68°C permite diferenţierea MNT ce conţin catalază termorezistentă de micobacteriile tuberculoase care conţin catalază termolabilă.

7. **Sensibilitatea la antibiotice.** În general MNT prezintă în grade variabile rezistenţe multiple la antibioticele antituberculoase cunoscute. Principalele rezistenţe „in vitro" sunt (6, 7, 22): la PAS - majoritatea MNT (primă diferenţiere faţă de BK care este sensibil); RMP şi Rifabutin - M. chelonei, M.scrofulaceum, variabil M. avium; HIN - M. chelonei, M simiae, M. fortuitum, complexul MAIS (M.avium-intracellulare-scrofulaceum) variabil, restul MNT frecventă rezistenţă; SM - complexul MAIS, M. malmoense; PZM - marea majoritate a MNT, M. bovis, BCG; EMB - M.chelonei, M. fortuitum, complexul MAIS variabil, M. xenopi; Cicloserină - BCG;

8. **Teste ale biologiei moleculare:** Accee Probe Culture Confirmation Test, Labeled-DNA Probes, FRLP- "Restriction Fragment Length Polymorfism"; PCR - „Polymerase Chain Reaction".

ACCU Probe Culture Confirmation Test cuprinde un sistem bazat pe utilizarea unor sonde de ADN specifice complementare r-ARN-ului specific diferitelor micobacterii. Micobacteriile izolate sunt lizate şi expuse unor sonde de ADN la care se adaugă un marker luminiscent. ADN-ul marcat se combină cu r-ARN-ul micobacterian formând hibrizi stabili la care se măsoară chemoluminiscenţa (2, 7, 12). Metoda permite cea mai rapidă identificare a BK şi a MNT a căror structură ADN este cunoscută (99% identificări în 1-2 zile din cultura obţinută pe Bactec în 2 săptămâni; tehnica este simplă, rapidă (90 min). Specificitatea în diferenţierea BK este 100%, iar a MNT şi a subtipurilor M. avium 96%. Metoda necesită obţinerea unei culturi primare.

Labeled-DNA Probes utilizează sonde de ADN specific marcat radioactiv sau nonradioactiv (photobiotin) (1) ce realizează hibrizi cu ADN-ul micobacteriilor ce trebuie identificate. Cunoscându-se secvenţa ADN specific metoda este valoroasă pentru identificarea speciilor dar de regulă necesită cultură prealabilă (2, 7, 12). Totuşi au fost comunicate (1) identificări rapide (în ziua prelevării), din sputa spălată sau lichid de lavaj bronhoalveolar, direct, fără cultură, în cazul unor produse intens bacilifere. Viteza de identificare este 4 - 21 zile faţă de 4 - 12 săptămâni prin metodele convenţionale.

FRLP este o metodă de analiză genetică a secvenţelor specifice ale ADN-ului bacterian. Micobacteriile posedă secvenţe de ADN repetitive, „fragmente de inserţie", ce pot fi „tăiate" cu anumite endonucleaze: „enzime de restricţie". Lungimea „fragmentelor de restricţie" este diferită în funcţie de specie şi alături de localizarea lor în genomul bacterian reprezintă adevărate „amprente genetice" (finger print) cu valoare de marker genetic cu transmisie mendeliană (7, 9, 20, 22).

Se realizează extragerea ADN-ului bacterian din cultura obţinută pe mediul Lowenstein Jensen, urmată de digestia cu enzime de restricţie şi separarea fragmentelor prin electroforeză. Se utilizează metoda „Southern Blot" cu sonde marcate ce permit o relevare a amprentelor de ADN specific. Metoda este utilizată şi în alte domenii: epidemiologie - demonstrarea filiaţiei cazurilor, genetică - alcătuirea hărţilor genetice la genomul uman, verificarea disfuncţiilor cromozomiale, oncologie - verificarea proliferărilor monoclonale; transplantologie - verificarea acceptului grefelor.

Polymerase Chain Reaction este o metodă rapidă de determinare a ADN-ului bacterian specific prin amplificarea

Scanned with OKEN Scanner

unor secvecţe specifice de ADN din genomul bacterian (de 10 milioane de ori) până la niveluri detectabile prin electroforeză. Este necesară cunoaşterea cu precizie a ADN-ului „ţintă", specific micobacteriilor (7, 20, 22). Tehnica constă în construirea unor „primeri", fragmente complementare sau sonde specifice de ADN faţă de una sau mai multe secvenţe de ADN specifice unei micobacterii sau întregului gen. Se realizează denaturarea ADN-ului „ţintă" dublu catenar iar cu ajutorul unei ADN-polimeraze se realizează hibridarea cu oligonucleotide a fiecărei catene din lanţul originar. Se fac cicluri succesive de denaturare şi hibridare care duc la o amplificare genomică.

PCR poate realiza detectarea unor mici cantităţi de germeni (1-10) sau chiar a unor fragmente de ADN în diferite umori sau ţesuturi. Metoda este cu precădere indicată în cazurile grave negative la microscopie de tuberculoză sau micobacterioze extrapulmonare (meningită, afectare osoasă, forme diseminate în SIDA, afectare renală etc). Proba poate fi reprezentată de: LCR, LBA, ţesuturi de biopsie sau extirpare chirurgicală, sânge, spută etc. PCR rămâne pozitivă şi în cazurile recent tratate, în primele 4 săptămâni de tratament. PCR permite diferenţierea cu precizie a speciilor (specificitate 100% şi sensibilitate 90 %) (6, 20, 22).

PCR poate determina diferitele tipuri dintr-un amestec de micobacterii (multiplex PCR) întâlnit mai ales la bolnavii cu SIDA (17) şi permite detectarea rapidă a germenilor chimiorezistenţi graţie progreselor înregistrate în determinarea markerilor genetici ce codează rezistenţa la droguri a micobacteriilor (6, 22). Metoda nu necesită cultură primară, se efectuează direct din produsele proaspete, rapid în 4 - 24 ore. PCR se utilizează şi în alte domenii: microbiologie - identificarea a numeroase virusuri şi bacterii: HIV, HVB, EBV, plasmodium, aspergillus, salmonelle; în genetică - determinarea unor oncogene, maladii genetice; în transplantologie - tipaje HLA; cercetări juridice - stabilirea paternităţii, criminalistică etc.

DESCRIEREA PRINCIPALELOR INFECŢII CU MNT

• **Micobacteriile din complexul M. avium - intracellularae** (MAC) sunt cel mai frecvent întâlnite în cadrul îmbolnăvirilor cu MNT la om. MAC pot determina infecţii la păsări, bovine, porcine şi maimuţe. MAC pot fi întâlnite şi în sol, plante, apele dulci sau sărate. S-au descris infecţii latente la om mai ales în mediul rural (în SUA 75% din recruţii din US Navy testaţi, proveniţi din zone rurale din sud, erau reactivi) cu ajutorul IDR la sensitina de M. avium. În urban 50-60% din locuitori erau infectaţi cu MAC (20). În Australia şi Japonia infecţii latente cu MAC s-au constatat într-o proporţie de 10%.

Îmbolnăvirile cu MAC sunt frecvente la subiecţii HIV pozitivi. MAC este depistat în 18% la subiecţii cu infecţie avansată HIV şi cu micobacterioză pulmonară, în 22% la cei cu adenopatii şi în 50% la autopsia cazurilor de SIDA decedate (20). Nightingale şi colaboratorii, pe un studiu de 1006 cazuri de SIDA nou diagnosticată, au găsit bacteriemie cu MAC după 12 luni în 21% din cazuri, 43% la 24 de luni şi 50% după aproximativ 30 de luni de la intrarea în stadiul SIDA.

MAC pot coloniza căile respiratorii sau pot să determine leziuni invazive. Diferenţierea între starea de colonizare şi cea de agent de îmbolnăvire este dificilă. Subdiagnosticul formelor active de boală şi lipsa tratamentului pot determina agravarea cu leziuni destructive progresive sau chiar deces. Supradiagnosticul supune bolnavul la 2 ani de tratament cu posibile reacţii adverse toxice.

Formele clinice sunt: forme localizate pulmonar şi extrapulmonar (limfadenopatii, afectarea ţesuturilor moi, scheletului) şi forme diseminate (13, 20).

Afectarea pulmonară la subiecţi HIV negativi se realizează în majoritate la bărbaţi caucazieni, cu vârstă medie spre avansată (6, 14, 18). Evoluţia clinică este lentă o lungă perioadă de timp.

S-a constatat frecvenţa crescută a afectării pulmonare preexistente cronice (bronşiectazii, bronşite cronice, neoplasme bronho-pulmonare, fibroze, pneumoconioze, fumători cronici). MAC pot infecta însă şi persoane fără leziuni pulmonare preexistente. Un studiu efectuat în Clinica Pneumologie Tg. Mureş între 1994-1999 a evidenţiat M. avium în 46% din cele 63 de tulpini MNT identificate. Dintre acestea 43 cazuri au întrunit criteriile de îmbolnăvire cu MNT. La lotul de micobacterioze s-au evidenţiat afecţiuni pulmonare preexistente: BPOC în 46,2%, sindroame posttuberculoase în 44,1%, bronşiectazii în 6,9%, neoplasm bronhopulmonar în 4,7% din cazuri.

Simptomele generale în îmbolnăvirea pulmonară cu MAC pot lipsi sau apare un discret sindrom de impregnare bacilară. Diseminările sistemice nu sunt comune la persoanele imunocompetente. Simptomele locale se centrează pe tuse seacă apoi cu expectoraţie uşor mucopurulentă, hemoptizii mici, ocazionale, dureri toracice nepleuretice. Examenul radio-tomografic prezintă fie imagini sugestive pentru o tuberculoză clasică: afectare uni sau bilaterală a lobilor superiori, imagini cavitare (frecvent izolate) sau fibronodulare, fie umbre nodulare subpleurale, tipic bilaterale, în zonele inferioare ale plămânului (mai frecvent la femei cu bronşiectazii). Absenţa unui sindrom supurativ recurenţial sugerează rolul important al MAC în geneza bronşiectaziilor (4, 6, 13). La aceste cazuri (femei) se poate asocia refluxul gastro-esofagian, prolaps de valvă mitrală, pectum escavatum.

Examenul bacteriologic la pacienţii cu imagini cavitare este de regulă pozitiv în cultură. Recoltarea bronhoscopică din teritorii profunde aduce un plus de siguranţă şi permite efectuarea biopsiei (leziuni granulomatoase) ce pledează pentru activitate lezională prin MAC.

Afectarea pulmonară cu MAC la infectaţii HIV este destul de rară, infecţia micobacteriană având un caracter diseminativ. Afectarea pulmonară la infectaţii HIV ia forma unor infiltrate difuze iar infecţia endobronşică poate determina obstrucţie bronşică sau atelectazie. În aceste

Scanned with OKEN Scanner

cazuri MAC se asociază cu Pneumocystis Carinii care este mai degrabă responsabil de anomaliile pulmonare.

Tratamentul infecţiilor pulmonare localizate cu MAC este deosebit de dificil atât la persoanele imunocompetente cât şi la subiecţii HIV infectaţi, datorită chimiorezistenţei înalte şi largi la antibiotice. Chimioterapia combinată oferă rezultate favorabile la primul tratament în 33-60%, cu multiple reşute ulterioare la 1-2 ani şi cu o rată globală de succes 21-63% (20). Tratamentul mixt antibiotic şi chirurgical este superior cu succese pe timp îndelungat cuprinse între 65%-95%.

Recomandările din partea American College of Chest Physicians pentru tratamentul micobacteriozei pulmonare cu MAC la bolnavii imunocompetenţi sunt următoarele (20): Isoniazidă (HIN), Rifampicină (RMP), Etambutol (EMB), Streptomicină (SM) în primele 3 luni, *ajustare după antibiogramă* şi asociere după caz de droguri de rezervă: Cicloserină (CS), Amikacină, Quinolone (Sparfloxacina, Pefloxacina, Ciprofloxacina -CX), Claritromicină, Azitromicină, Ethionamida (ETH), cu o durată totală de 18-24 luni. Asocierea recomandată de mai mulţi autori pentru MAC chimiorezistent la drogurile convenţionale este Claritromicină + Rifampicină (Rifabutin) + Etambutol + Ciprofloxacin + Amikacină (6, 13, 20, 22, 27). Rifabutin, Rifapentin cu activitate bactericidă superioară sunt utilizaţi şi în profilaxia anti MAC la persoanele cu SIDA (20).

Formele localizate beneficiază de tratament chirurgical asociat după negativarea sputei. Dacă negativarea sputelor nu se realizează timp de 4 luni sau în 2-3 luni nu scade drastic populaţia bacilară, intervenţia chirurgicală se contraindică temporar (riscul chimiorezistenţei şi al diseminărilor intraoperatorii).

Limfadenopatiile localizate cauzate de MAC survin aproape în exclusivitate la copii de 1-5 ani. În ţările în curs de dezvoltare MAC ocupă primul loc în etiologia micobacteriozelor ganglionare, urmat de M. scrofulaceum şi M. malmoense (13). Aspectul clinic este foarte asemănător cu cel al tuberculozei ganglionare. Tratamentul este în primul rând chirurgical - exereză a ganglionilor interesaţi, dar cu chimioterapie standard până la obţinerea culturii şi identificarea MAC, apoi fie chimioterapia se întrerupe fie se continuă după antibiogramă.

Afectarea ţesuturilor moi şi a scheletului prin MAC (tenosinovite, monoartrite, abcese gluteale) la persoane imunocompetente rezultă prin introducerea directă a MAC în piele, ţesutul subcutanat, oase, articulaţii prin traumatisme sau iatrogen prin instrumentar contaminat sau prin manopere invazive (corticosteroizi intrarticular, artroscopie, intraoperator). Tratamentul este mixt: chimioterapie după antibiogramă 9-18 luni (Claritromicină, CX, ETH, variabil RMP şi HIN) şi tratament chirurgical cu debridare/ extirpare a zonelor afectate ale sinovialei (13, 14).

Infecţiile diseminate cu MAC înainte de era infecţiei HIV erau foarte rare şi se datorau imunodepresiei determinate de tratamentele prelungite cu corticosteroizi sau boli hematologice. Odată cu creşterea dramatică a numărului bolnavilor infectaţi HIV şi a cazurilor avansate cu SIDA au crescut foarte mult micobacteriozele diseminate cu MAC, devenind unele dintre cele mai frecvente infecţii oportuniste întâlnite la bolnavii cu SIDA. Într-un studiu efectuat de Horsburgh şi Selik la CDC – SUA între 1981 -1987 pe 2269 de cazuri de MNT diseminate, s-au constatat 96% din cazuri ca fiind datorate infecţiei MAC. Infecţia cu MAC este subdiagnosticată în timpul vieţii (procent mare de depistare la autopsii, peste 50%) iar riscul îmbolnăvirii cu MAC creşte progresiv cu accentuarea imunodepresiei fiind maxim când limfocitele CD4 sunt sub 50/mm^3, după aproximativ 30 de luni de la intrarea în stadiul SIDA. Poarta de intrare este reprezentată de tractul respirator sau digestiv şi în condiţiile insuficienţei imunităţii celulare, germenii disemineză hematogen (distrucţiile pulmonare sunt modeste). Infecţia micobacterienă sistemică determină evoluţie către stadiul SIDA sau agravarea SIDA, prin creşterea replicării virale. În prezent, există un consens în privinţa impactului negativ al infecţiei MAC asupra calităţii vieţii şi duratei de supravieţuire la bolnavii cu SIDA şi asupra efectelor benefice aduse de un tratament precoce: diminuarea simptomelor şi prelungirea supravieţuirii chiar în lipsa eradicării infecţiei MAC (6, 13, 20, 22).

Simptomele specifice infecţiei diseminate MAC la pacienţii cu SIDA sunt dificil de evidenţiat datorită multiplelor simptome determinate de alte infecţii oportuniste şi ale SIDA. Sunt frecvente: febra, transpiraţiile, anorexia, adenopatiile periferice şi mediastinale, durerile abdominale difuze, hepato-splenomegalia, diareea datorată afectării intestinale şi malabsorbţiei, anemia şi citopenia globală prin interesarea măduvei hematogene. Diagnosticul infecţiei MAC se stabileşte prin culturi din sânge, materii fecale, ţesuturi de biopsie: măduvă hematogenă, ganglioni, ficat etc.

Tratamentul infecţiilor diseminate cu MAC la pacienţii cu SIDA este limitat de chimiorezistenţa înaltă a germenilor şi numeroasele efecte adverse ale drogurilor mai ales a celor de rezervă (ETH, CS, Amikacina). Regimurile cu efectele terapeutice cele mai bune şi mai bine tolerate sunt acelea ce conţin RMP, Rifabutin, Rifapentin, EMB, CX, Clofazimine, Amikacină, Claritromicină, Azithromicin, administrate în asociere de 4-5 droguri cu ghidare după antibiogramă.

• **Infecţia cu M. kansasii** este mai puţin frecventă faţă de infecţia cu MAC - 3,5 % din totalul MNT confirmate bacteriologic. În SUA incidenţa creşte de la 0,33‰ în 1983 la 0,5‰ în 1994 (20). M. kansasii este găsit în 3,7% din totalul izolărilor de micobacterii (1755 de izolări) pe o perioadă de 5 ani în Bilbao, Spania. Răspândirea în mediu este mai puţin largă decât a M. avium: SUA, Anglia, Germania, Spania. Răspândirea la animale nu a fost probată. A fost izolat din apă, chiar din apa potabilă, din lapte şi alimente dar nu şi din sol. Acest lucru explică de ce colonizarea plămânului este mai rară iar evidenţierea M. kansasii în diferite produse patologice are şanse ridicate să confirme diagnosticul de boală invazivă.

Formele clinice întâlnite sunt: forme pulmonare, limfadenopatii, forme diseminate. *Formele pulmonare* survin

Scanned with OKEN Scanner

la persoane fără imunitatea compromisă, la vârstă mijlocie (8), predominant bărbaţi, caucazieni, cu boli pulmonare subiacente în 60-65% din cazuri (13, 20). Simptomatologia localizării pulmonare este discretă, nespecifică şi greu de diferenţiat de simptomele bolii subiacente. Radiografia pulmonară nu poate face diferenţieri de aspectul întâlnit în tuberculoză sau infecţia cu MAC şi se caracterizează prin imagini cavitare cu pereţii subţiri, apical posterior şi îngroşări pleurale adiacente.

Limfadenopatiile determinate de M. kansasii se localizează predominant cervical şi nu au nimic deosebit pentru a le putea diferenţia de cele cu MAC.

Formele diseminate (mai rare) apar predominant la bolnavii imunodeficienţi. Depistarea bacteriologică se efectuază din hemocultură, spută spontană, aspirat sau biopsie bronşică, medulocultură, scaun (13).

Tratamentul infecţiilor cu M. kansasii cu drogurile convenţionale este eficient (13, 20). M. kansasii prezintă rezistenţă mai mare la HIN decât M. tuberculosis dar susceptibilitate bună la RMP, EMB, SM. De la început se administrează un regim standard cu HIN + RMP + EMB + SM (2-3 luni). Durata optimă a tratamentului este de 15 - 18 luni şi 24 de luni la pacienţii HIV pozitivi. În caz de reacţii adverse sau rezistenţă la RMP (drogul de elecţie) acesta se poate înlocui cu CX, CS, Sulfonamidele, ETM, Eritromicină, Claritromicină (13, 20, 22). Recăderile sunt rare, iar în formele localizate se asociază tratamentul chirurgical. Tratamentul adenopatiilor este de elecţie chirurgical, răspunsul la chimioterapie fiind foarte redus.

• **Infecţii cu micobacterii cu creştere rapidă.** M. fortuitum şi M. chelonei produc îmbolnăviri la om. M. vaccae este utilizat în vaccinarea antituberculoasa şi ca mijloc alternativ de imunostimulare la bolnavi cu imunodepresie. M. smegmatis, deşi considerat saprofit, a fost interesat în infecţii ale părţilor moi (13). M. fortuitum este larg răspândit în apă, sol, praf, apa potabilă, putând astfel să infecteze reactivii, culturile sau aparatele de laborator. Formele clinice sunt: localizate pulmonare, infecţii ale pielii, părţilor moi şi scheletului, adenopatii cervicale şi forme diseminate.

Afectarea localizată pulmonară (subspecia M. chelonei abscesus sau M. fortuitum) este relativ rară şi este legată de prezenţa unor afecţiuni preexistente: pneumopatii obstructive cronice sau afecţiuni esofagiene (achalazia) (25). Aspectul clinic-radiologic este de supuraţie pulmonară. Radiologic, apar imagini nodulare neomogene, fără cavitaţie francă, dispuse difuz. Diagnosticul bacteriologic se efectuează prin cultură din aspiratul bronhoalveolar sau biopsie (6, 13, 20).

Infecţiile pielii, ţesurilor moi, scheletului apar în urma pătrunderii micobacteriilor în ţesuturi prin traumatisme sau iatrogen. M. chelonei-fortuitum au fost depistate în variate condiţii: la nivelul unor abraziuni corneale, după injectarea de vaccinuri (50 cazuri raportate de Stanford J. în Olanda după trivaccin) cu rezultarea unor abcese hipodermice, mastite după implantarea de silicon, otite medii după timpanotomii, monoartrite după injectarea de steroizi, infecţii ale pielii după proceduri de chirurgie estetică, variate infecţii după chirurgia pe cord deschis: osteomielite sternale, mediastinite, endocardite, pericardite, vasculite (13, 20).

Infecţiile diseminate sunt mai rar întâlnite decât cele cu MAC sau se pot asocia cu MAC la bolnavi cu SIDA. Apar la distanţă noduli, abcese cutanate şi osteomielite. Germenii se evidenţiază prin hemocultură, LBA, biopsia de piele sau din abcesele cutanate.

Tratamentul infecţiilor cu M. fortuitum şi M. chelonei se ghidează totdeauna după antibiogramă având în vedere rezistenţa înaltă la drogurile antituberculoase uzuale şi marea variabilitate a sensibilităţii la droguri a diferitelor subspecii. Tratamentul recomandat în infecţiile de părţi moi cu M. fortuitum constă în Amikacină 10-15mg/kg corp/zi + Cefoxitin 200mg/kg corp/zi 6 luni şi debridare chirurgicală. În infecţiile severe, diseminate se administrează asociaţii ce conţin Imipenem, Eritromicin, Doxicilin, CX. Tratamentul va continua 2-4 luni de la negativarea culturilor. Pentru M. chelonei tratamentul este asemănător (fără Imipenem) cu utilizare posibilă de Eritromicin sau Tobramicin în loc de Amikacin. Pentru formele localizate, tratamentul chirurgical va asigura îndepărtarea focarului de germeni (20).

• **M. xenopi** poate realiza infecţii pulmonare atât la persoanele imunocompetente cât şi la bolnavii cu SIDA. Principala sursă de infecţie o constitue apa. A fost izolat în zone litorale din Franţa, Belgia, Anglia şi SUA (infecţii nosocomiale prin apa de la duşuri), Canada. O mare parte din bolnavii infectaţi prezentau afecţiuni pulmonare preexistente (15). Izolarea este dificilă necesitând recoltări repetate din zone profunde prin LBA sau biopsie. Sporadic s-au întâlnit şi forme extrapulmonare: renale, Morbul Pott, infecţii ale pielii tip „lupus vulgaris", infecţii diseminate. Sensibilitatea la antibiotice este variabilă şi este în general mai mare decât la MAC dar mai redusă decât la M. kansasii (6). Terapia iniţială va conţine HIN, RMP, EMB şi pentru o perioadă de 2-4 luni SM. Formele extensive necesită asocierea de CX, CS, ETM în funcţie de antibiogramă. Tratamentul va fi prelungit 24 de luni şi va fi completat cu tratament chirurgical în cazurile localizate. Recăderile sunt însă frecvente - 25%.

• **M. marinum** (M. balnei), a fost izolat de la peştii de apă dulce sau sărată. Determină la om „granuloame de piscină" sau „nodulii pescarilor sau surferilor" prin directa inoculare la nivelul tegumentului sau mucoaselor. S-a descris şi o inoculare pe cale iatrogenă la nivelul articulaţiilor în urma injecţiilor locale cu corticosteroizi. Tratamentul cu Co-trimoxazol sau Tetraciclină dă rezultate foarte bune. Germenul este sensibil şi la RMP, EMB. S-au comunicat şi vindecări spontane.

• **M. scrofulaceum** este bogat răspândit în mediu mai ales în Asia de S-E, în India şi Burma, Australia, Europa, unde s-au depistat numeroase infecţii latente obiectivate cu ajutorul testelor la sensitine specifice (Stanford J.L., Grange M. J). Formele clinice întâlnite sunt: limfadenopatii (10% din toate MNT), pulmonare (mai rar),

Scanned with OKEN Scanner

infecţii diseminate, infecţii ale părţilor moi (6, 13, 20). M. scrofulaceum prezintă rezistenţă înaltă la chimioterapice. În adenopatii se recomandă tratament iniţial cu HIN + RMP + EMB şi excizie chirurgicală. În formele pulmonare se vor asocia droguri de rezervă în funcţie de antibiogramă.

• **M. ulcerans** determină leziuni nodulare ulceroase nedureroase ale pielii cunoscute ca „ulcere Buruli sau Tora", frecvent întâlnite în Africa centrală, Australia şi în alte zone tropicale (6, 20). Infectarea pielii se realizează în urma unor mici traume determinate de firele de iarbă tăioasă din aceste zone. Leziunile cutanate au tendinţa de vindecare spontană cu dezvoltarea unor cicatrici fibroase. Tratamentul ulcerelor este chirurgical.

• **M. malmoense** a fost izolat în nordul Europei şi al Americii. Poate determina leziuni pulmonare asemănătoare cu infecţiile cu MAC nelegate direct de infecţia HIV. Tratamentul constă în regimuri ce conţin HIN + RMP + EMB,18-24 de luni cu chirurgie auxiliară pentru formele localizate.

• **M. szulgae** (rar) poate determina afectare pulmonară, ganglionară, osteoarticulară şi la nivelul ţesuturilor moi. **M. simiae** a fost izolat din leziuni pulmonare la câteva cazuri în sud-vestul SUA. Tratamentul acestor infecţii constă în asocierea RMP + EMB + SM şi droguri de rezervă: CX, ETM, CS. **M genavense** a fost izolat la bolnavi cu SIDA.

Bibliografie

1. **Aoki K., Yamada H.** - Clinical application of microplate DNA-DNA hybridation procedure for rapid diagnosis of micobacterial infections. *Tubercle and Lung Diseases, 75/1994,Jun,213-19;*

2. **Bull T.J., Shanson Dc.** - Evaluation of a comercial chemiluminiscent gene probe system „ACCuProbe" for the rapid differentiation of mycobacteria, from patiens with AIDS. *J. of Hosp. Inf. 21(2) /1992;*

3. **Carbonelle B., Carpentier E., Castets M.** - Use of the Bactec TB 460 method for the bacteriological diagnosis of tuberculosis. Results of a multicenters study. *Pathologie Biologie 43/1995 , 401-6;*

4. **Chan C.H.** - Mycobacteria as cause of infective exacerbation in bronchiectasis, *Postgr. Med. J. 68/1992, 896-9;*

5. **Corlan E.** - Patologia micobacteriană la infectaţii HIV, *Rev.Pneumoftiziologia a SRPF Nr.1-2/1994, 119-26;*

6. **Davies P.D.O.** - Enviromental Mycobacteria, *Clinical Tuberculosis Ed.Chapman and Hall 1994, 37-8,265-75;*

7. **Diaconescu Cornelia, Homorodean Daniela, Popa I.M., Bănică Dorina, Bercea O.** - Identificarea micobacteriilor.*Ghid de diagnostic bacteriologic al tuberculozei. Bucureşti 1998, pag. 50-68;*

8. **Echevarria M. P., Martin G.** - Pulmonary infection by M. kansasii. *Microbiologia Clinica 12/1994 ,280-4;*

9. **Van Embden J.D.A., Cave M.D., Crawford J.T.** - Strain identification of M.tuberculosis by DNA Finger Print . Recomandations for a standardized methodology., *J. of Cl. Microb.,vol31/1993;*

10. **Fregan G. B.,Smith D.W.** - Identification of slow growers. *J. Bact. 83 /1962, 819-27;*

11. Gherasim L., Corlan E. - Patologia cu micobacteriile atipice la infectaţii HIV. Medicina internă -Bolile aparatului respirator şi locomotor , *Ed Med.Bucureşti1995,voll, 275-9, 318-9;*

12. **Isenberg H.D.** - Clinical microbiology. Procedures Handbook. *Am. Soc. for Microb. W.DC. 3.6.1.-3.15.1.,1994;*

13. **Iseman M.D.** - Nontuberculous mycobacterial infections. *Cl. inf. VI/179,/1990,1246-56;*

14. **Al Jarad, Demertzis P., Jones D.J.** - Comparison of characteristics of patiens and treatment for pulmonary nontuberculous mycobacterial infection and pulmonary tuberculosis.*Thorax 51(2),137-9/1996;*

15. **Jacobi H.M., Jiva T.M., Kaminski D.A.** - M. xenopi infection masquerading as pulmonary tuberculosis in two patients infected with the HIV. *Cl. Inf. Dis. 20/1995,1399-401;*

16. **Jost K.C., Dunbar D.F., Barth S.S.** - Identification of M. tuberculosis and M. avium complex directly from smear positive sputum specimens and Bactec 12B by high performance liquid-chromatography with fluorescence detectionand computer - driven pattern recognition models. *J. of Cl. Microb. 33(5) /1995, 1270-7;*

17. **Kulsji J. K., Khinsoe C., Pupe T.** - Use of a PCR multiplex to detect and identify M. avium and intracellulare in blood culture fluids of AIDS patients. *J. of Cl. Microb , 33(3)/1995, 668-74;*

18. **Lynch D.A., Simone P.M., Fox M.A.** - CT features of pulmonary M. avium complex infection. *Journal of Computer Assisted Tomography. 19(3),/1995, 353-60;*

19. **Moisescu V.** - Infecţiile cu micobacteriile atipice. *Tratat de ftiziologie,ED.Dacia Cluj-Napoca 1977/capI, 45-9;*

20. **Murray J., Nadel A.J.** - Tuberculosis and other Mycobacterial diseases. *Textbook of Respiratory Medicine Second ed. 1994,1094-161;*

21. **Pang S.C.** - Mycobacterial lymphadenitis in Wester Australia . *Tubercle and Lung Disease 73(6)/ 1992, 362-7;*

22. **Prignot J.** - Cours de pneumologie et phtisiologie pour etudiants et residents.(Mont-Godinne- 1993), *Ed .de l'Universite Catholyque de Louvain,Belgique;*

23. **Richeldi L., Barnini S.** - Molecular diagnosis of tuberculosis. *Eur. Resp. Journ. Suppl. 20/1995,sept,689-700;*

24. **Rusch -Gerdes S., Jahrling A.** - Isolation of micobacteria from sputum.Comparison of the MB Check with thw radiometric and conventional method. *Pneumologie 46(3), /1992/107-10;*

25. **Schulz K.T., Fischer P.** - Coincidence of lung deseases caused by M. fortuitum and esophageal achalasia . *Pneumologie 46(11), 1992, 576-9;*

26. **Vincent Levy-Frebault Veronique,Francoise Portaels** - Proposed minimal standard for genus Mycobacterium and for description of new slowly growing Mycobacterium species.*Int.J. Syst. Bact. 1992,42/2,315-23;*

27. **Wallace R.J., Brown B.A., Griffith D.E.** - Initial clarithromycin monotherapy for M.avium intracellulare complex lung disease. *Am. Journ. of Resp. and Critical Care Med. 149(5), /1994, 1335-41.*

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

CAZURI CLINICE

Traheobronhomalacie şi traheopatie osteocondroplazică secundară
– *Prezentare de caz* –

FL. MIHĂLŢAN[1], R. ULMEANU[1], T. CIPRUT[2], D. UNGUREANU[1],
R. NEMEŞ[1], E. HALIC[1], I. DUICĂ[1], C. MARCU[1]

REZUMAT

Traheomalacia reprezintă un proces caracterizat prin flaciditatea cartilajelor traheale, bombarea peretelui membranos posterior şi reducerea diametrului antero-posterior. Aceşti factori determină colapsul traheal, mai ales atunci când se produce creşterea fluxului aerian. Diagnosticul de colaps major al căilor aeriene depinde de acurateţea anamnezei, combinată cu o evaluare endoscopică şi CT adecvată. Cazurile de traheomalacie dobândită sunt descoperite tot mai frecvent, atât la copii, cât şi la adulţi, deseori rămânând însă nedecelate. Prezentăm cazul unui bărbat de 59 de ani, cu traheobronhomalacie dobândită, asociată cu traheopatie osteocondroplastică secundară BPOC şi unei infecţii parenchimatoase pulmonare cronice, pe fondul unui diabet zaharat de tip II.

ABSTRACT

Tracheomalacia and secondary tracheopatia osteochondroplasica – a case report

Tracheomalacia is a condition of the neonatal and infant airway, characterized by weakness of the supporting tracheal cartilage and widening of the posterior membranous wall. Together, these factors cause tracheal collapse, especially during times of increased airflow. The diagnosis of major airway collapse depends upon an accurate history combined with proper endoscopic evaluation. Tracheomalacia can be caused by a diffuse process of congenital origin or by a localized abnormality. The cases of acquired tracheomalacia occur with increasing frequency both in children and adults and are often not clearly recognized. These lesions may result from indwelling tracheostomy and endobronchial tube, chest trauma, chronic tracheobronchitis, inflammation (relapsing polychondritis), secondary to pulmonary resection, tracheal malignancy (cylindroma), and idiopathically. We present the case of a 59 years old male with acquired tracheobronchomalacia, associated with tracheopatia osteochondroplasica, secondary to COPD and a chronic parenchimal infection, on a diabetes mellitus type II background

RÉSUMÉ

Un cas de trachéo-bronchomalacie et trachéopathie ostéo-condroplasique secondaire

La trachéomalacie représent un proces caracterisé par la faiblesse des cartillages trachéalles, enhangement du paroi membraneux posterieur et diminution du diametre antéro-posterieur. Ces facteurs determinent le colaps tracheal, surtout au moment d'augmentation du flux aerien. Le diagnostique du colaps majeur des voies aériennes repose sur une anamnese attentive, une évaluation endoscopique et tomodensitometrique adequées. Les cas de trachéomalacie acquise sont decouvertes de plus en plus souvent chez les enfants comme chez les adultes, mais elles sont souvent ignorées. Nous présentons le cas d'un homme agé de 59 ans avec trachéo-bronchomalacie acquise, secondaire à une BPCO et à une infection chronique du parenchime pulmonaire, surimposées sur un diabette sucré de l'adulte.

Introducere

Traheomalacia reprezintă un proces caracterizat prin flaciditatea cartilajului suportiv traheal, bombarea peretelui membranos posterior şi reducerea diametrului antero-posterior. Aceşti factori determină colapsul traheal, mai ales atunci când se produce creşterea fluxului aerian. Aceste forme pot trece adesea neobservate şi pot fi descoperite întâmplător cu ocazia internărilor pentru alte afecţiuni. O astfel de sumare morbidă descriem şi noi la un pacient care a venit în clinică pentru o cu totul altă afecţiune.

Prezentarea cazului

Un pacient în vârstă de 59 ani, pensionar, mare fumător (35 pachete-an), cu diabet zaharat tip II în tratament cu antidiabetice orale din 1996, hipertensiv şi cu

[1] Institutul Naţional de Pneumologie "Marius Nasta".
[2] Spitalul Elias.

Scanned with OKEN Scanner

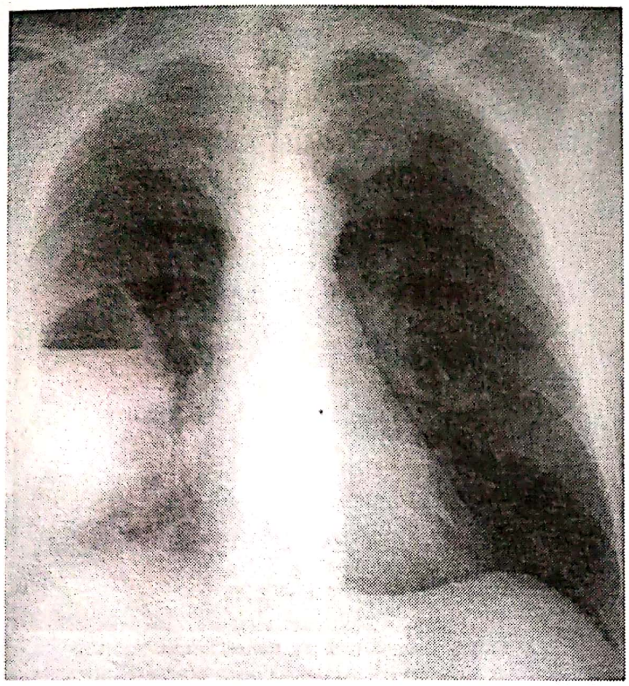


Fig. 1. Radiografia pulmonară la internare

boală cardiacă ischemică, a fost internat in perioada 5.06–30.06.2001 într-un serviciu de medicină internă cu diagnosticul de "pneumonie dreaptă cu pleurezie parapneumonică" şi tratat antibiotic. După o scurtă perioadă de ameliorare simptomatică, dispneea pacientului începe să se agraveze progresiv, ajungând până la dispnee de repaus, tusea devine productivă, cu expectoraţie mucopurulentă în cantitate mare, necesitând reinternarea într-un serviciu de medicină internă în perioada 25.08–4.09.2001, unde se aplică antibioterapie de largă acoperire (penicilină G, gentamicină, metronidazol), însă fără evoluţie favorabilă, motiv pentru care pacientul este trimis pentru investigaţii suplimentare la INP "M. Nasta".

Examenul obiectiv a relevat un pacient cu obezitate gr. II (IGP = 27), cu facies pletoric, exoftalmie bilaterală, cu cianoza buzelor şi a extremităţilor, expir prelungit, pulmonar având un sindrom de revărsat pleural bazal drept, rare sibilante diseminate, TA 130/85 mm Hg, AV 120/min regulat, zgomote cardiace asurzite.

Radiografia pulmonară de faţă a arătat prezenţa unei opacităţi ovalare, cu ax lung vertical, cu dimensiuni 7/5 cm, omogenă, de intensitatea opacităţii mediastinale, relativ bine conturată, cu nivel orizontal hidroaeric superior, situată în 1/3 inf-ext. a câmpului pulmonar drept (care pe radiografia pulmonară de profil dr. se regăsea antero-lateral), opacităţi in bandă hilo-bazal dr., precum si îngustarea filiformă a traheei inferioare şi a celor două primitive (fig.1).

S-a efectuat toracenteză latero-bazală dreaptă şi s-au evacuat aprox. 1000 ml lichid galben-maroniu, cremos, nefetid, imaginea radiologică după toracenteză relevând diminuarea opacităţii iniţiale.

Biochimia lichidului pleural a indicat un exsudat fără alte caracteristici specifice; la ex. citologic s-au descoperit

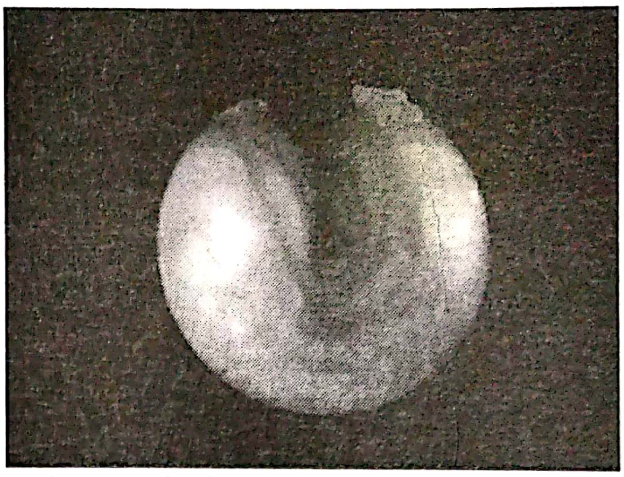


Fig. 2. Aspect bronhoscopic al traheei în porţiunea sa inferioară

numeroase granulocite şi mezotelii, iar la ex. bacteriologic nu s-a depistat prezenţa florei bacteriene. Baciloscopia sputei pentru bK a fost negativă.

Biologic era evidentă existenţa unui sindrom inflamator, leucocitoză şi hiperglicemie.

Aspectul radiologic de îngustare a traheei şi primitivelor, coroborat cu istoricul pacientului de recurenţă infecţioasă a parenchimului pulmonar au impus realizarea examenului bronhoscopic, efectuat atât în serviciul de specialitate din cadrul INP, cât şi într-un serviciu ORL, care a depistat pierderea formei semicirculare normale a lumenului traheal, bombarea in continuare a peretelui posterior membranos şi îngustarea antero-posterioara progresivă a lumenului traheal către porţiunea sa inferioară, dând senzaţia de compresiune extrinsecă (fig. 2 şi 3).

De asemenea, s-au observat câteva calcificări ale peretelui traheal cu aspect sugestiv pentru traheopatie osteocondroplazică.

Nu s-au descoperit aspecte proliferative la nivelul mucoasei traheale.

Citologia aspiratului bronşic a fost necaracteristică, la fel ca şi cea a lichidului de lavaj bronhiolo-alveolar.

Suspectarea unui eventual proces compresiv extrinsec a impus ex. CT, care a confirmat deformarea traheei,

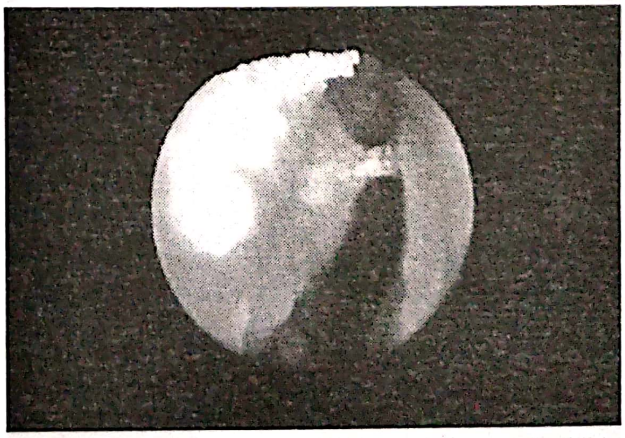


Fig. 3. Aspect bronhoscopic al traheei în porţiunea sa inferioară

Scanned with OKEN Scanner

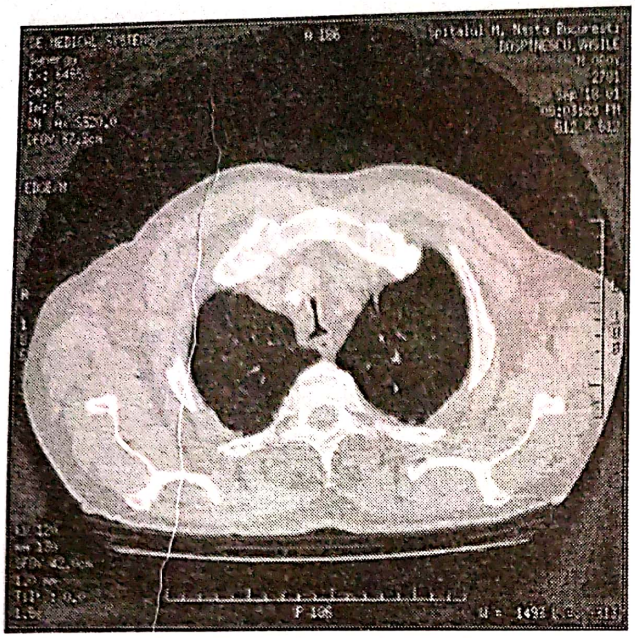


Fig. 4. Secţiune la niv. traheei distale

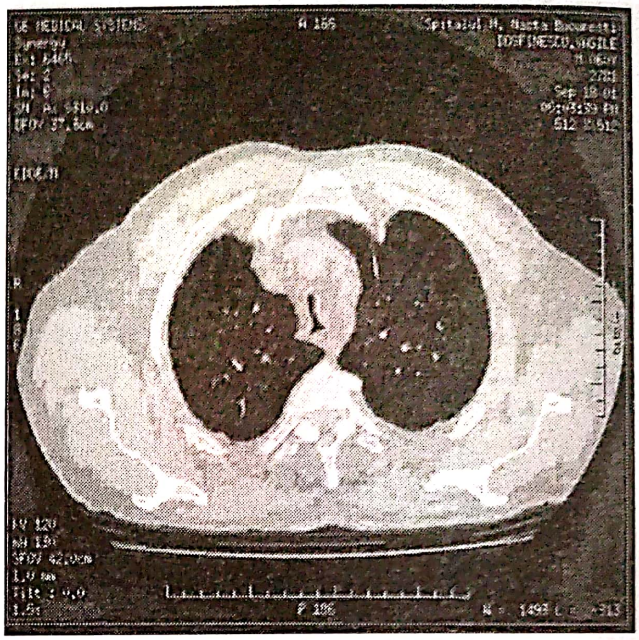


Fig. 5. Secţiune la niv. traheei distale

creşterea diametrului său anteroposterior, precum şi colabarea sa evidentă, mai accentuată în inspir, însoţită de acelaşi proces de colabare al primitivei stângi, excluzându-se existenţa vreunui proces expansiv mediastinal sau pulmonar. Aceste imagini, împreună cu aspectul de rarefiere al cartilajelor traheale constatat, au oferit un aspect CT sugestiv pentru o traheobronhomalacie. De asemenea s-a confirmat existenţa unei pleurezii închistate latero-bazal dr., şi s-au descoperit şi imagini de bronşiectazii cilindrice în segmentul medial al LM şi în segmentul apical al LID (fig. 4, 5, şi 6).

O eventuală compresie extrinsecă de natură esofagiană a fost exclusă şi de examenul baritat al tranzitului esofagian, de aspect normal.

Din punct de vedere funcţional, pe curba flux-volum pacientul prezenta o disfuncţie ventilatorie mixtă severă, cu scăderea VEMS cu 66,4%, fără răspuns bronhodilatator, şi cu scăderea debitului inspirator maxim de vârf (fig. 7).

Pletismografic s-a constatat creşterea rezistenţei centrale la flux (0,9 KPa*s/l), cu reversibilitate parţială centrală după administrarea de bronhodilatator betamimetic (fig. 8 A şi B).

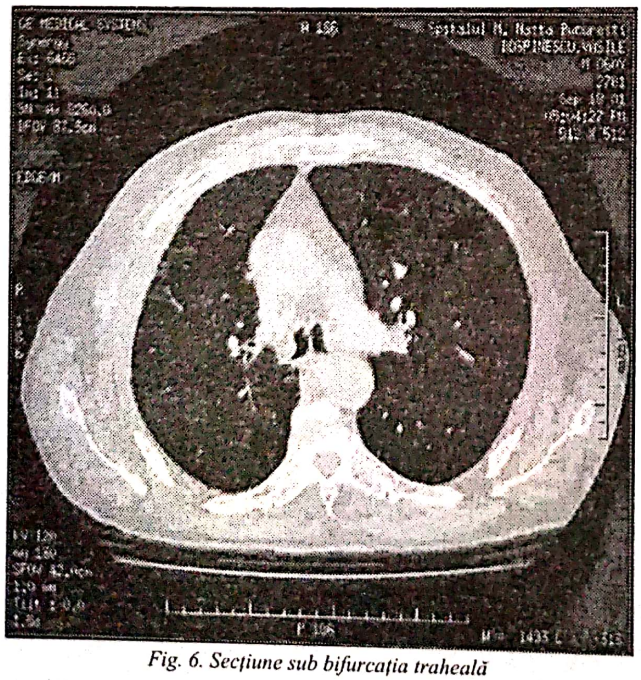


Fig. 6. Secţiune sub bifurcaţia traheală

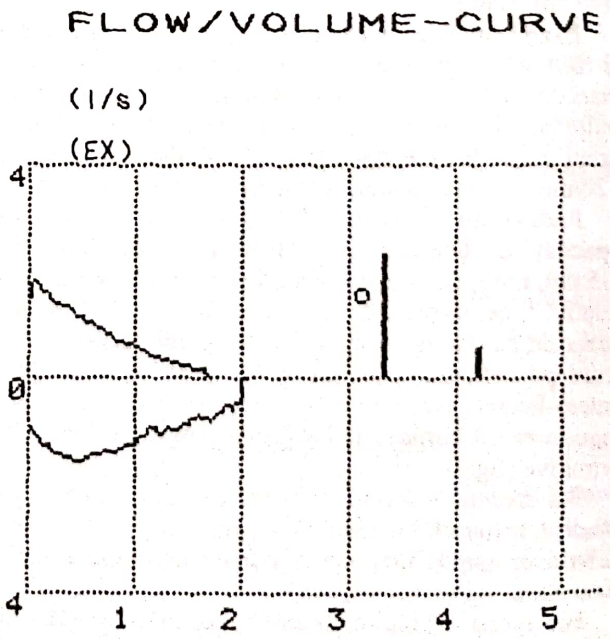


Fig. 7. Curba flux-volum iniţială

Scanned with OKEN Scanner

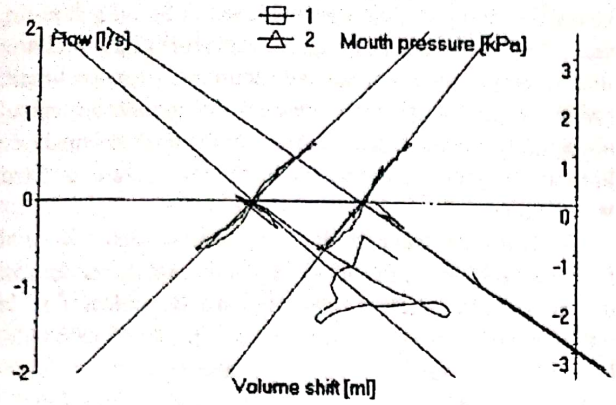


Fig. 8A. Curba volum - presiune alveolară dinamică şi flux-presiune

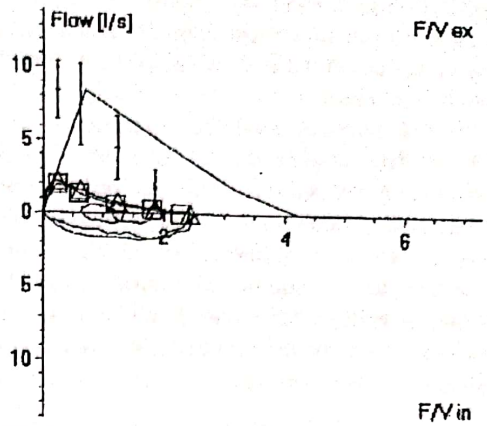


Fig. 8B. Curbele flux - volum, pre - (1) si post - bronhodilatator (2)

De asemenea, s-a constatat scăderea moderată a factorului de transfer gazos prin membrana alveolo-capilară (4,25 mmol/min/KPa, adică 44,6% din prezis), cu scăderea constantei de transfer gazos (0,94 mmol/min/KPa/l, reprezentând 68,2% din prezis), ceea ce semnalează că în patogenia diminuării TLCO rolul principal este jucat de inegalitatea raportului V/Q. Gazometric - hipoxemie severă (PaO_2 47 mm Hg faţă de 83,2 mm Hg prezis) şi hipercapnie uşoară (50,3 mm Hg).

S-au practicat repetate evacuări şi spălături pleurale cu ser fiziologic şi cloramină, iar prin instilarea de albstru de metilen în cavitatea pleurală şi ulterioara sa eliminare în spută s-a obiectivat fistula pleuro-bronşică. S-a administrat de asemenea o asociere antibiotică de cefalosporină de generaţia a III-a (Ceftriaxon-Rocephin 2 g) şi aminoglicozid (Gentamicină 240 mg) timp de 7 zile, urmată de o asociere de Augmentin 2g şi Ciprofloxacin 1 g, timp de 3 săptămâni, alături de AINS, corticoizi şi bronhodilatatoare inhalatorii, sub care evoluţia a fost favorabilă atât sub aspect clinic (diminuarea dispneei, creşterea toleranţei la efort, diminuarea tusei şi a expectoraţiei, dispariţia sd. de revărsat pleural), cât şi radiologic (diminuarea opacităţii, cu persistenţa unei imagini sugestive de pahipleurită anterioară dreaptă - fig. 9) şi funcţional (creşterea PaO_2, până la 78 mm Hg). Severitatea disfuncţiei ventilatorii mixte a rămas neinfluenţată.

Discuţii

Traheea începe la nivelul cartilajului cricoid şi se sfârşeşte la nivelul vertebrei a 5-a toracice. Ea se alungeşte şi se dilată în timpul inspirului şi se îngustează şi se scurtează în timpul expirului, cele 15-20 de inele cartilaginoase incomplete prevenind colapsul traheal. Traheea este separată de coloana vertebrală prin esofag. În torace traheea are anterior arcul venos jugular, trunchiul brahiocefalic şi artera carotidă comună stângă se găsesc în dreptul vertebrei a 3-a toracice. Arcul aortic se găseşte anterior şi în stânga traheei distale, chiar înainte de bifurcare. În dreapta traheei se află pleura, în stânga arcul aortic, iar posterolateral se află artera subclavie stângă. Relaţia traheei cu arcul aortic o face susceptibilă de compresie în caz de anevrism sau prin inele vasculare care apar prin dezvoltare arterială anormală (1).

Mai degrabă dacât o entitate aparte, traheobronhomalacia (TBM) reprezintă un termen descriptiv care se referă la slăbirea peretelui traheal şi suportului său cartilaginos, având drept rezultat facila colapsare a acesteia, în special în cursul creşterii fluxului de aer (2). Deşi termenul acceptat rămâne cel de traheobronhomalacie, el a fost redefinit de către Mair si Person drept "colaps major al căilor aeriene" (3).

Fig. 9. Aspectul radiografic la o lună de la internare (detaliu 2/3 inf. hemitorace dr.)

Scanned with OKEN Scanner

În funcţie de prezentarea clinică, endoscopică şi histopatologică se diferenţiază 3 tipuri:

1. Tipul I: anomalii traheale congenitale sau intrinseci, a căror cauză pare a fi imaturitatea cartilajului traheal sau bronşic;
2. Tipul II: anomalii sau defecte extrinseci;
3. Tipul III: traheomalacia dobandită, de obicei secundară BPOC sau intubaţiei oro-traheale, dar ocazional şi după traumatisme, infecţii cronice sau recurenţe traheo-bronşice, sau după policondrite recidivante. Se admite că tipurile II şi III sunt produse de degenerarea cartilajului anterior normal, produsă de către procese inflamatorii sau compresive extrinseci prin inele vasculare sau tumori (4).

TBM este o anomalie relativ comună a căilor aeriene, fiind găsită la 15% din bronhoscopiile diagnostice efectuate la copii (5). Majoritatea cazurilor prezintă malacia traheei şi a bronhiei primitive drepte (64%), sau a bronhiei primitive drepte singure (64%), în timp ce bronhia primitivă stângă este afectată simultan cu traheea în 32% cazuri şi doar rareori singură (6).

La adulţi, toate cele trei tipuri de traheomalacie sunt rare, neexistând rate de incidenţă bine definite în literatură. Totuşi, un studiu finlandez raportează pe un lot de 2150 pacienţi la care s-a practicat examenul bronhoscopic, o incidenţă a traheobronhomalaciei de 4,5%. Traheomalacia singură a fost diagnosticată în 22% cazuri, traheobrohomalacia în 63% din cazuri, iar bronhomalacia singură în 15% din cazuri (7). Un alt studiu bronhoscopic japonez, pe un lot de 4283 pacienţi găseşte o incidenţă globală a TBM de 12,7%, 72% din bolnavi având vârste cuprinse între 50 şi 80 ani şi o incidenţă a formelor severe de 3,1%, aceasta crescând de la 2,2% la 50 ani, la 6,2% la 80 ani (8). În funcţie de procentul de îngustare a lumenului traheal, se disting trei grade de severitate ale acestei afecţiuni: gradul I (îngustare de 0 - 50%), care apare la 47% cazuri, gradul II (îngustare de 50 - 75%), în 33,5% cazuri şi gradul III (îngustare de 75 - 100%), care apare în 19,5% cazuri (9).

Traheobronhomalacia afectează de regulă treimea distală a traheei. Datorită flexibilităţii sale, traheea îşi modifică calibrul în timpul ciclului respirator. În inspir traheea se dilată şi se lungeşte, iar în expir îşi micşorează diametrul şi se scurtează. Accentuarea acestui proces ciclic poate determina îngustarea excesivă a lumenului traheal, rezultând astfel o deformare a întregului segment traheal, sau numai a unor porţiuni localizate. Deficitul funcţional este proporţional cu lungimea segmentului implicat şi cu gradul stenozei (10). Patogeneza poate fi variată, existând tipuri diferite de colaps al căilor aeriene, incluzând tipul *"saber sheats"* şi tipul *"crescent"* (8).

La copil, traheomalacia afectează de obicei treimea distală a traheei şi poate fi asociată cu variate anomalii congenitale, printre care defecte cardiovasculare, întârzieri de creştere, reflux gastro-esofagian şi fistulă traheo-esofagiană. Asocierea cu laringomalacia este totuşi rară, datorită căilor embriogenetice diferite ale traheei şi laringelui. Indiferent de anomalia sau deficitul subiacent, semnele şi simptomele premonitorii rămân însă similare: infecţii respiratorii cronice sau recurente, expir prelungit, stridor expirator şi tuse, deseori accentuate în cursul alimentării, apneea reflexă. Mai târziu apar episoade de hipoxie progresivă, apnee, cianoză, bradicardie şi chiar stop cardiac.

Cazurile de traheomalacie dobândită apar tot mai frecvent, atât la adult cât şi la copil, rămânând deseori nediagnosticate. Aceste leziuni, care de obicei duc la traheomalacie focală, au drept cauze intubaţii pelungite, traheostomii, traume toracice, traheobronşite cronice, inflamaţii (policondrite recidivante), rezecţii pulmonare, neoplazii traheale (cilindroame) sau pot fi idiopatice. Se mai înregistrează cazuri de traheomalacie după efectuarea unui transplant pulmonar. La adult afecţiunea este deseori bine tolerată, studiile clinice raportând o frecvenţă a simptomelor precum: dispneea în 63% cazuri, tusea cronică cu expectoraţie în 49% cazuri şi hemoptizia în 33% cazuri, iar dintre afecţiunile concomitente se remarcă: bronşita cronică în 53% cazuri, cancerul bronşic în 27,5% cazuri şi tuberculoza pulmonară în 19% cazuri (7).

Diagnosticul de colaps major al căilor aeriene depinde de acurateţea anamnezei, combinată cu o evaluare endoscopică adecvată. Căile aeriene trebuie observate în timpul respiraţiei spontane, ceea ce poate fi realizat folosind laringoscopia de ventilaţie şi bronhoscopia telescopică. De asemenea, poate fi utilizat si fibrobronhoscopul. Triada clasică constă în: 1) pierderea formei semicirculare a lumenului traheal; 2) balonarea progresivă a peretelui membranos posterior şi 3) îngustarea anteroposterioară a lumenului traheal (11).

Radiografia pulmonară poate arăta hiperinflaţie sau îngustarea excesivă a lumenului traheal în timpul expirului, sau anomalii vasculare precum dublul arc aortic; de obicei sunt însă necesare metode suplimentare de evaluare.

Evaluarea unui proces dinamic, aşa cum este traheobronhomalacia nu poate fi realizată decât cu ajutorul unor investigaţii care să ofere descrieri în timp real, aşa cum o fac doar radioscopia, cinetraheobronhografia, bronhoscopia şi cinetomografia computerizată (12).

Cineradiografia fără mediu de contrast poate vizualiza cu uşurinţă traheomalacia, iar datele oferite de aceasta corespund celor oferite de bronhoscopie. În plus, cineradiografia poate cuantifica traheomalacia ca fiind uşoară în 47% cazuri, moderată în 33,5% cazuri şi severă în 19,5% cazuri, faţă de bronhoscopie, care face aceeaşi cuantificare în procente de 28%, 41,5% şi, respectiv, de 30,5% din cazuri (9).

Cineradiografia fără mediu de contrast s-a dovedit a fi o examinare facilă şi rapidă, cu minime inconveniente

Scanned with OKEN Scanner

asupra pacientului. De aceea este foarte potrivită şi ca investigaţie primară, în special pentru pacienţii cu stare generală proastă. Atunci când este suspectată malacia şi la nivel bronşic, următoarea investigaţie de urmat este bronhoscopia.

Studiile tomografice dinamice ale traheei şi bronhiilor necesitau în trecut scanarea tomografică ultrarapidă. În ceea ce priveşte TC convenţională, studii retrospective tomografice corelate cu date bronhoscopice au găsit o sensibilitate de 91% şi o specificitate de 100% a tomografiilor pereche (inspir-expir) în evaluarea malaciei (12). Măsurându-se modificările ariei de secţiune şi ale diametrelor sagitale traheale între inspir şi sfârşitul expirului, se poate identifica o diferenţă semnificativă între pacienţii normali şi cei cu traheomalacie (13).

Imagistica dinamică inspiratorie-expiratorie cu ajutorul TC-multidetector reprezintă de asemenea o metodă promiţătoare în evaluarea pacienţilor cu colaps dinamic al căilor aeriene, gradul colapsului corelându-se bine cu rezultatele bronhoscopice. Această tehnică ar putea oferi o alternativă fezabilă bronhoscopiei la pacienţii cu suspiciune de traheobronhomalacie (14).

De asemenea, alte studii imagistice raportează superioritatea scanării CT dinamice continue (1 secţiune / 0,6 secunde) din inspir până în expir profund faţă de cine-radiografie (8). Faţă de TC spirală pereche (inspir-expir) o evaluare mai sensibilă a gradului colapsului căilor aeriene poate fi obţinută folosind cine - CT. Comparativ cu cine-CT, cine-MR are o rezoluţie temporală comparativă, dar o rezoluţie spaţială inferioară. Cine-MR promite să aducă informaţii funcţionale superioare, în special datorită libertăţii de alegere a planurilor de secţiune (15).

Curba flux-volum poate avea un aspect normal al buclei inspiratorii, dar cu latura expiratorie aplatizată, cu „pattern" de obstrucţie variabilă intratoracică, spre deosebire de tipul obstrucţiei fixe a căilor aeriene sau al obstrucţiei variabile extratoracice (fig. 10).

Ca parametru funcţional se mai foloseşte colapsul dinamic al căilor aeriene, fiind definit ca diferenţa dintre capacitatea vitală lentă şi capacitatea vitală forţată (DAC = SVC - FVC).

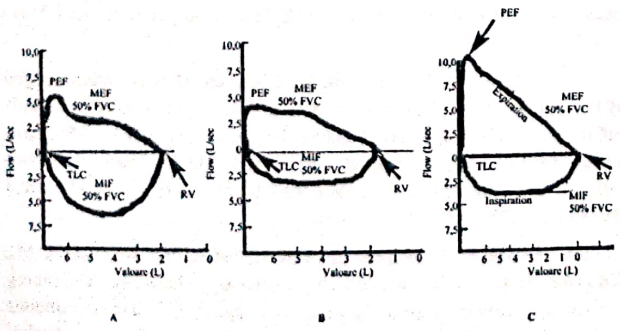


Fig. 10. A: obstrucţie fixă a C.A.; B: obstrucţie extratoracică variabilă; C: obstr. intratoracică variabilă (traheobronhomegalie)

Aprecierea severităţii este făcută în diverse modalităţi. Una din acestea, care foloseşte CT dinamică, defineşte trei grade de severitate: gradul I, cu o îngustare de 0–50% a calibrului traheal; gradul II, cu o îngustare între 50–75%; şi gradul III, cu o îngustare de 75–100% (8). Alte studii clasifică severitatea modificărilor malacice în uşoară, moderată şi severă, găsind incidenţe de 47%, 40,5% şi, respectiv de 12,5% din totalitatea cazurilor de traheo-bronhomalacie (7).

Principalele caracteristici histopatologice ale traheo-bronhomegaliei dobândite sunt reprezentate de distrucţia selectivă a cartilajului traheal şi bronşic, evidenţiată cu ajutorul anticorpilor Ki-67, cu prezenţa de infiltrat inflamator predominant cu Li T (UCHL1-pozitive) si Ma activate (CD 68-pozitive, cu antigene HLA clasa II) şi înlocuirea zonelor lezate cu fibre de colagen, celelalte cartilaje din organism neprezentând modificări. S-a propus ca ipoteză patogenetică un răspuns imun aberant mediat celular, îndreptat împotriva cartilajului, având ca celule efectoare limfocitele T şi macrofagele activate (16). În traheobronhomegalia asociată cu boala Hunter, boală metabolică cauzată de scăderea activităţii enzimelor lizozomale responsabile de metabolismul mucopolizaharidelor, are loc o depunere excesivă de mucopolizaharide in ţesuturile moi şi osoase (17).

Tratamentul traheobronhomalaciei poate fi medical sau chirurgical.

Tratamentul medical suportiv este administrat la majoritatea copiilor. Traheomalacia este în general benignă, majoritatea copiilor ameliorându-şi simptomatologia în jurul vârstei de 18–24 luni. Cei mai mulţi dintre aceştia răspund la măsuri conservatoare: administrare de aer umidifiat, fizioterapie, kinetoterapie, hrănirea atentă şi lentă, controlul infecţiilor prin antibioticoterapie. Utilizarea CPAP a fost recomandată la pacienţii cu insuficienţă respiratorie şi ar putea avea succes la cazurile necesitând o intervenţie chirurgicală în scurt timp (18, 19).

Tratamentul chirurgical este necesar atunci când măsurile conservatoare eşuează, sau în cazul prezenţei apneei reflexe. Acesta include corectarea cauzei subiacente, precum inelele vasculare atunci când sunt prezente, traheostomia şi aortopexia. Traheostomia ajută la menţinerea patenţei căii aeriene până ce copilul creşte şi îşi recâştigă integritatea structurală, dar inconvenientul aceastei proceduri ţine de faptul că tubul de traheostomie ar putea să nu fie capabil să susţină traheea distală. Chirurgicalizarea este recomandată doar în caz de simptome severe sau de eşec al terapiei conservative. Traheomalacia provocată de traheotomii de lungă durată poate fi ameliorată prin suspendarea anterioară a cartilajului cricoid, prin care ţesutul muscular peritraheal este suturat la fascia musculară. Aortopexia este considerată în general tratamentul de elecţie, pentru că

Scanned with OKEN Scanner

eliberează traheea flacidă de presiunea externă ce se exercită asupra ei. Aortopexia ataşează aorta lângă stern şi trage înainte peretele anterior al traheei, prevenindu-i astfel colapsul. Se recomandă tratamentul agresiv al refluxului gastro-esofagian asociat, acesta fiind una din cauzele de eşec al aortopexiei (20).

Traheostomele de durată conduc însă la diverse complicaţii, printre care: paralizie bilaterală de corzi vocale, compresii şi eroziuni ale arterei nenumite, formarea secundară de ţesut de granulaţie care agravează colapsul traheal, întârzieri de vorbire. În timpul aortopexiei, suturile făcându-se la peretele aortic, există riscul imediat al sângerării şi cel tardiv al formării de anevrisme postoperatorii. Decesele apărute s-au datorat eşecurilor chirurgicale, altor anomalii structurale sau insuficienţei ventilatorii cronice.

Traheomalacia dobândită, dacă este sever simptomatică ar putea fi tratată prin stenturi interne sau traheostomă.

Recomandările curente pentru tratamentul traheomalaciei sunt: 1) pentru formele primitive uşoare măsuri conservative nechirurgicale; 2) pentru traheomalacia distală, fie idiopatică, pulsatilă, asociată cu fistulă traheo-esofagiană, fie prin anomalii vasculare, de elecţie pare a fi aortopexia videoasistată bronhoscopic (21); 3) pentru traheomalacia proximală sau difuză, traheostomia, în ciuda morbidităţii conexe înalte, poate fi totuşi necesară pentru menţinerea permeabilităţii traheale. Pe măsură ce experienţa chirurgicală creşte, intervenţiile chirurgicale per primam ar putea înlocui traheostomia. Acestea includ montarea de stenturi (22, 23, 24), traheoplastia şi rezecţia traheală cu anastomoză termino-terminală.

În cazurile de insuficienţă respiratorie severă, care necesită ventilaţie mecanică, utilizarea amestecului gazos de Heliu cu Oxigen (Heliox), datorită densităţii sale joase şi a vâscozităţii cinematice înalte, contribuie la reducerea colapsului traheal şi la ameliorarea clearance-ului CO_2 (25).

Fixarea externă a traheei cu meşa Marlex reprezintă una dintre metodele încă în curs de experimentare (26).

Particularităţile cazului prezentat constau în: toleranţa aparent bună, pe fondul subiectivismului simptomatic prezentat de pacient, descoperirea afecţiunii în faza sa secundară, mascarea traheomalaciei din punct de vedere funcţional de către BPOC, apartenenţa patogenică la formele dobândite (în cadrul evoluţiei BPOC şi a unei infecţii parenchimatoase cu tendinţa la cronicizare), impunându-se temporizarea unei intervenii terapeutice pentru acest tip de afecţiune.

Bibliografie

1. **Paston F., Bye M.** – Tracheomalacia. Pediatr Rev 1996 Sep; 17(9): 328.

2. **Fraser-Pare** – Synopsis of Diseases of the Chest. Second Edition. W. B. Saunders Company.

3. **Mair E.A., Parsons D.S.** – Pediatric tracheobronchomalacia and major airway collapse. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 300-309, 372.

4. **Andrew L. de Jong, M.D.** – TRACHEOMALACIA July 29, 1993.

5. **Jacobs I.N., Wetmore R.F., Tom L.W., Handler S.D., Potsic W.P.** – Department of Otolaryngology, Children's Hospital of Philadelphia, Pa.: Tracheobronchomalacia in children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1994 Feb; 120(2): 154-8.

6. **Little A.F., Phelan E.M., oldt W., Brown T.C.** – Department of Radiology, Royal Children's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia.: Paediatric tracheobronchomalacia and its assessment by racheobronchography. Australas Radiol 1996 Nov; 40(4): 398-403

7. **Jokinen K., Palva T., Sutinen S., Nuutinen J.** – Acquired tracheobronchomalacia. Ann. Clinn. Res. 1977 Apr; 9(2): 52-7.

8. **Ikeda S., Hanawa T., Konishi T., Adachi M., Sawai S., Chiba W., Kosaba S., Hatakenaka R., Matsubara Y., Funatsu T.** – Respiratory Division, Kyoto-Katsura Hospital, Japan.: Diagnosis, incidence, clinicopathology and surgical treatment of acquired tracheobroncho-malacia. - Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1992 Jun; 30(6): 1028-35.

9. **Nuutinen J., Leinonen A.** – Acquired tracheobronchomalacia. A cineradiographic study with bronchologicl correlations Ann Clin Res 1977 Dec; 9(6): 365-8 Related Articles, Books.

10. **Feist J.H., Johnson T.H., Wilson R.J.** – Acquired tracheomalacia: etiology and differential diagnosis. Chest. 1975 Sep; 68(3): 340-5.

11. **Mair E.A., Parsons D.S.** – Pediatric tracheobronchomalacia and major airway collapse. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992; 101: 300-309, 372.

12. **Little A.F., Phelan E.M., oldt W., Brown T.C.** – Department of Radiology, Royal Children's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia. : Paediatric tracheobronchomalacia and its assessment by tracheobronchography. – Australas Radiol 1996 Nov; 40(4): 398-403 Related Articles, Books.

13. **Aquino S.L., Shepard J.A., Ginns L.C., Moore R.H., Halpern E., Grillo H.C., McLoud T.C.** – Department of adiology, assachusetts GeneralHospital, Boston 02114, USA: Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan. – J Comput Assist Tomogr 2001 May-Jun; 25 (3): 394-9.

14. **Gilkeson R.C., Ciancibello L.M., Hejal R.B., Montenegro H.D., Lange P.** – Department of Radiology, University Hospitals ofCleveland, Case Western Reserve University School of Medicine, 11100 Euclid Ave., Cleveland, OH 44106, USA.: Tracheobroncho-malacia: dynamic airway evaluation with multidetector CT. - AJR Am J Roentgenol 2001 Jan;176(1):205-10.

15. **Heussel C.P., Hafner B., Lill J., Schreiber W., Thelen M., Kauczor H.U.** – Department of Radiology, Johannes Gutenberg University: Paired inspiratory/expiratory spiral CT and continuous respiration cine CT in the diagnosis of racheal instability - Eur Radiol 2001; 11(6): 982-9.

16. **Kano Y., Sakurai H., Shidara J., Toida S., Yasuda H.** – Department of Otorhinolaryngology, Teikyo University: Histopatho-logical and immunohistochemical studies of acquired tracheobroncho-

Scanned with OKEN Scanner

malacia: an autopsy case report -ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1996 Sep-Oct; 58(5): 288-94.

17. **Morehead J.M., Parsons D.S.** – Tracheobronchomalacia in Hunter's syndrome: Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993, Apr; 26(3): 255-61.

18. **Ferguson G.T., Benoist J.** – Nasal continuous positive airway pressure in the treatment of tracheobronchomalacia.17: Am Rev Respir Dis 1993 Feb; 147(2): 457-61.

19. **Panitch H.B., Allen J.L., Alpert B.E., Schidlow D.V.** – Effects of CPAP on lung mechanics in infants with acquired tracheobronchomalacia. Am J Respir Crit Care Med 1994 Nov; 150(5 Pt1): 1341-6.

20. **Malone P.S., Kiely E.M.** – Role of aortopexy in the management of primary tracheomalacia and tracheobronchomalacia Arch Dis Child 1990 Apr; 65(4): 438-40.

21. **Hagl S., Jakob H., Sebening C., van Bodegom P., Schmidt K., Zilow E., Fleischer F., Ulmer H.** (1997) – External stabilization of long-segment tracheobronchomalacia guided by intraoperative bronchoscopy Ann Thorac Surg. 1997 Nov; 64(5): 1412 în 20.

22. **Gen Tazaki, Tetsuri Kondo, Kazutaka Kamio,Yosihiro Hayasi and Yasuyo Ohta** – Affiliation Department of Medicine, Tokai UniversitySchool of Medicine, Isehara, Kanagawa 259□\1193 Japan: Crescent Moon type Tracheobronchomalacia Alleviated by Placement of Stents in Trachea and Main Bronchi - Page 476-479.

23. **Mair E.A., Parsons D.S., Lally K.P.** – Department of Pediatric Otolaryngology, US Air ForceMedical Center, - Treatment of severe bronchomalacia with expanding endobronchial stents. - Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990 Sep;116(9):1087-90

24. **Zinman R.** – Department of Pediatrics, Izaak Walton Killam Children's Hospital, Dalhousie Medical School, Halifax, Nova Scotia, Canada.: Tracheal stenting improves airway mechanics in infants with tracheobronchomalacia: Pediatr Pulmonol 1995 May; 19(5): 275-81.

25. **M. Rogers, R. Scott, L. Langga, T. Malinowski, D. Deming, A. Hopper, Loma Linda** – University Medical Center andChildren's Hospital Loma Linda, California: A promethean adjunct to ventilating an infant with severe tracheobronchomalacia using helium-oxygen mixtures: a case report.

26. **Hanawa T., Ikeda S., Funatsu T., Matsubara Y., Hatakenaka R., Mitsuoka A., Kosaba S., Shiota T., Ishida H., Konishi** – Development of a new surgical procedure for repairing tracheobronchomalacia: J Thorac Cardiovasc Surg 1990 Oct; 100(4): 587-I.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

ÎN AJUTORUL PRACTICIANULUI

De ce să nu fumezi?

ŞTEFAN MIHĂICUŢĂ, VOICU TUDORACHE[1]

De obicei, oamenii fumează din mai multe motive, cele mai frecvent întâlnite fiind presiunea anturajului, influenţa foarte puternică a reclamelor (care-i înfăţişează pe fumători ca fiind nişte persoane rafinate, sexy, mature, grozave, "tari", "mişto"), dorinţa de a fi acceptaţi de către anturaj (presiunea socială), curiozitatea, exemplul altor membri ai familiei etc.

Există însă foarte multe motive pentru care fumatul rămâne un obicei dezavantajos. Ţigările conţin peste 4000 de compuşi chimici, dintre care 43 sunt cancerigeni (N-nitrosamine, hidrocarburi aromatice policiclice, gudroane etc.) şi peste 300 de substanţe cert toxice, incluzând nicotină, arsenic, radon, cianuri, fenol, DDT, azbest, benzen, monoxid de carbon şi formaldehidă.

Nicotina este o substanţă care stimulează:

- Inima, determinând eliberarea de catecolamine care cresc tensiunea arterială, pulsul şi necesarul de oxigen;
- Sistemul nervos central, legându-se şi stimulând celulele nervoase prin intermediul receptorilor nicotinici colinergici centrali în numai 7 secunde de la primul fum inhalat. Această legare duce la activarea căilor neuro-umorale şi la eliberarea câtorva hormoni şi neuro-transmiţători, incluzând acetilcolina, noradrenalina, dopamina, corticosteroizii, serotonina, hormoni hipofizari anteriori şi posteriori (ACTH, beta-endorfine, hormon de creştere şi vasopresină), care la rândul lor produc o serie de senzaţii percepute de fumător ca o răsplată sau plăcere, blochează transmiterea durerii, determină o reacţie de trezire şi creşterea vigilenţei şi dau o senzaţie de relaxare (în funcţie de perioada din zi şi de metoda de inhalare a fumului) etc.

Gudroanele sunt substanţe cancerigene.

Monoxidul de carbon:

- Scade capacitatea sângelui de a transporta oxigen;
- Favorizează dezvoltarea aterosclerozei.

Fumatul scurtează viaţa prin diferitele boli a căror apariţie este legată de acest obicei. O singură ţigară fumată scurtează viaţa cu 5-7 minute. Un pachet pe zi ia:

- 140 minute/zi;
- 51.100 minute/an;
- 35,49 zile/an.

Fumătorii se îmbolnăvesc de mai multe boli decât nefumătorii. Fumatul afectează mai multe organe şi sisteme ale organismului. Pentru a simplifica înţelegerea bolilor legate de fumat, American General Surgeon sugerează clasificarea lor într-un ABC al efectelor fumatului.

A de la ATEROSCLEROZĂ (îngroşarea şi rigidizarea arterelor)

O serie de substanţe chimice din fumul de ţigară au fost legate de dezvoltarea aterosclerozei (îngroşarea şi rigidizarea peretelui arterelor), şi două dintre cele mai nocive în această privinţă sunt nicotina şi monoxidul de carbon (nicotina destramă legăturile speciale dintre celulele peretelui arterial, proces care iniţiază ateroscleroza).

Dacă obstrucţia se produce în:

❖ Vasele sanguine, atunci fumătorii vor suferi de pe urma unor afecţiuni ca:

- hipertensiunea arterială (ateroscleroza plus nicotina provoacă constricţia arterelor mici. Efectul net al acestui fenomen este creşterea tensiunii arteriale);
- anevrismul aortei (fumătorii de un pachet/zi fac anevrisme fatale de 4-5 ori mai frecvent decât nefumătorii);
- deficite circulatorii: boala Buerger şi Raynaud, care duc la pierderea completă a irigaţiei sangvine şi amputaţia în urgenţă a membrului afectat.

❖ Inimă – fumătorii fac infarct miocardic (1/3 din totalul deceselor prin infarct şi boală ischemică coronariană sunt produse de fumat).

[1] Clinica de Pneumoftiziologie U.M.F. Timişoara.

Scanned with OKEN Scanner

❖ Creierul – accidentul vascular cerebral – fumătorii au cu 50% mai multe accidente vasculare cerebrale decât nefumătorii.

B de la BRONŞITĂ ŞI BEBELUŞ

❖ **Bronşita cronică** – semnul caracteristic este tusea cronică, iniţial matinală apoi permanentă, însoţită de expectoraţie şi mai târziu de dispnee (emfizem) cu insuficienţă respiratorie.

❖ **Bebeluş** – fumarea unei singure ţigări de către femeia însărcinată determină o creştere a frecvenţei cardiace fetale timp de 90 de minute datorită creşterii concentraţiei de carboxi-hemoglobină; în timp, aceasta duce la apariţia sindromului tabagic fetal (scăderea lungimii corpului, a circumferinţei toracelui şi a capului, împiedicarea dezvoltării normale intelectuale, emoţionale şi comportamentale). Nou-născuţii proveniţi din mame fumătoare au în medie cu 200 g mai puţin decât cei ai mamelor nefumătoare. Dacă mama continuă să fumeze şi după naşterea copilului, acesta are un risc mai mare de a prezenta "sindromul morţii subite a sugarului".

C de la CANCER, CEFALEE ŞI CARII

❖ **Cancer** – fumatul este o cauză majoră de cancer. Aproximativ 30% din toate decesele prin cancer sunt atribuite fumatului:

- Plămâni, trahee şi bronhii (90%);
- Laringe (84%);
- Cavitatea bucală (buze, limbă, gură, faringe) (92%);
- Esofag (78%);
- Fumatul este unul din factorii care contribuie la apariţia şi a altor cancere, cum ar fi:
  - Cancerul de pancreas (29%). Pancreasul este un organ foarte vascularizat, ceea ce face ca substanţele cancerigene absorbite la fumători să crească riscul acestui cancer cu 100%;
  - Cancerul de vezică urinară. Compuşii cancerigeni absorbiţi din fum sunt concentraţi şi excretaţi prin urină. Vezica urinară este astfel permanent scăldată într-o baie de substanţe cancerigene, ceea ce creşte de trei ori riscul de cancer vezical;
  - Rinichi (48%);
  - Stomac şi col uterin.

❖ **Cefaleea** (inclusiv migrenele) apar frecvent la fumători datorită monoxidului de carbon şi scăderii fluxului sangvin cerebral.

❖ **Cariile** – Fumătorii au de trei ori mai multe carii decât nefumătorii datorită plăcii dentare care duce la dezvoltarea bacteriilor şi apoi la carierea dinţilor.

D de la DERM

Fumatul favorizează îmbătrânirea prematură a pielii şi apariţia ridurilor datorită formaldehidei (substanţa chimică folosită în laboratoarele de anatomie patologică la conservarea produselor anatomice). Fumătorii aflaţi în categoria de vârstă cuprinsă între 40 şi 49 de ani sunt la fel de ridaţi ca nefumătorii cu 20 de ani mai în vârstă.

E de la EMFIZEM

Peste 90% din bronhopneumopatiile cronice obstructive (BPOC) sunt produse de fumat, prin asocierea bronşitei cronice (inflamaţia cronică a căilor respiratorii) cu emfizemul pulmonar (întinderea şi spargerea alveolelor pulmonare).

F de la FRAGILITATE IMUNĂ

Fumatul afectează sistemul imunitar pe mai multe căi:

- Leucocitoză cu limfocitoză;
- Modificarea echilibrului dintre diferitele sub-seturi de limfocite T;
- Scăderea numărului şi afectarea funcţiilor celulelor Natural Killer (NK), acestea având un rol important în apărarea organismului împotriva cancerului;
- Scăderea numărului celulelor Langhans (importante componente ale sistemului imunitar la nivelul epiteliului colului uterin), motiv pentru care fumatul contribuie la apariţia displaziei colului.

G de la GINGIVITĂ

Gingivita este o inflamaţie a gingiilor datorată unei slabe igiene orale asociată fumatului. Fumătorii pierd dinţi de trei ori mai frecvent decât nefumătorii.

H de la HALENĂ

Halena fumătorului este mirosul neplăcut al respiraţiei şi pe care nici o apă de gură sau pastă de dinţi nu reuşeşte să-l îndepărteze.

I de la INFARCT, INFERTILITATE, INFLUENZA ŞI INCENDII

❖ **Infarctul** – 1/3 din decesele prin infarct miocardic au drept cauză fumatul.

❖ **Infertilitatea** – fumatul produce infertilitate atât la bărbaţi, cât şi la femei:

La femei:

– Femeile fumătoare au o fertilitate cu 25% mai redusă decât nefumătoarele, datorită scăderii concentraţiei hormonilor şi substanţelor cu rol în reproducere. Inhalarea fumului de ţigară alterează perioada critică de timp în care zigotul călătoreşte prin trompa uterină.

– Menopauza apare cu 1,0-1,7 ani mai devreme şi este însoţită de numeroase neplăceri la fumătoare.

– Sindromul premenstrual cu sângerări vaginale neregulate, care uneori necesită intervenţii chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

La bărbaţi:

– Scade numărul de spermatozoizi din sperma;

– Creşte frecvenţa spermatozoizilor cu anomalii de formă;

– Scade mobilitatea spermatozoizilor (ceea ce duce la o reducere cu 50% a fertilităţii masculine);

– Disfuncţia erectilă este de 4-5 ori mai frecventă la fumători.

❖ **Influenza** – fumătorii suferă de gripă de trei ori mai frecvent decât nefumătorii.

❖ **Incendii** – aproximativ 70% din incendiile care se soldează cu pierderi de vieţi omeneşti sunt cauzate de consumarea de alcool sau de fumat. Arsurile accidentale la copiii cu mame fumătoare pot fi adesea văzute la camerele de gardă ale secţiilor de pediatrie.

FUMATUL PASIV

Fumatul este cea mai frecventă sursă de poluare de origine umană şi a devenit o serioasă problemă de sănătate publică în ţările cu legislaţie permisivă. Plămânii fumătorului pasiv sunt afectaţi de:

- ❒ Fumul din curentul principal exhalat de fumători;
- ❒ Fumul din curentul secundar.

Asociaţia Americană de Cardiologie a publicat un studiu care estimează că expunerea la fumul de mâna a doua:

- ❒ creşte riscul de deces prin boli cardiace cu 30%;
- ❒ creşte riscul de cancer pulmonar;
- ❒ provoacă cca 40.000 de decese/an (în SUA).

Alte efecte periculoase ale fumatului involuntar:

- ❒ cefalee, conjunctivită, tuse, congestie nazală;
- ❒ agravarea astmului alergic şi a alergiilor respiratorii;
- ❒ boli ale căilor aeriene mici;
- ❒ la copii apar mai frecvent bronşite şi pneumonii;
- ❒ sindromul morţii subite a sugarului.

Bibliografie

1. US Center for Disease Control, 1992-1993.
2. Cancer Journal for Clinicians, vol 41, nr. 1, Ian-feb, 1991, p. 23.
3. Comitetul Judiciar al Senatului, 1990, NIDA Scientific American Manual,1991.
4. JAMA,1984, Surgeon Generals Report 1988, p. 9
5. National Research Council of Diet and Health, Implications for Reducing Chronic Disease Risks,Î 1989, p. 16
6. News Monitor, OSAP, National Clearinghouse, april 13, 1992.
7. New England Journal of Medicine, vol. 324, nr. 11, pp. 739 - 745, 1991.
8. International Symposium on Multiple Risk Factors, 1990, december 10 - 12, Abstract H - 51, Washintgton, DC

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PUNCTE DE VEDERE

Mometazona furoat: un corticoid care simplifică terapia astmului

FL. MIHĂLŢAN, RUXANDRA ULMEANU[1]

Astmologia, o ramură a pneumologiei care are o dinamică deosebită în ultimii ani, are de făcut faţă multor provocări. Pe de o parte progresele patogenice au dus la mărirea ţintelor biochimice şi imunologice implicate în procesul inflamator, potenţiale pentru noile medicamente. Pe de altă parte noile descoperiri în domeniul compoziţiei chimice, a farmacologiei, farmacocineticii şi metabolismului unor medicamente a permis o evoluţie în trei direcţii:

- descoperirea de noi agenţi biologici precum citokinele şi anticorpii monoclonali;
- prospectarea (în cadrul cercetărilor genomice) pentru descoperirea unui nou produs din această familie;
- ameliorarea farmacocineticii, complianţei şi înlăturarea efectelor adverse pentru clase vechi de medicamente.

Pe de altă parte medicii îşi doresc un medicament care să fie administrat într-o doză unică, cea mai mică posibilă, fără efecte secundare şi care să fie acceptat de pacient datorită facilităţii administrării.

Corticoizii inhalatori (1) apăruţi în ideea de a oferi pacientului o variantă mai atractivă şi cu mai puţine efecte adverse sistemice, au trecut prin mai multe faze.

Iniţial s-au folosit spray-uri cu compoziţii care determinau încălzirea atmosferei şi depletizarea stratului de ozon. Ulterior s-au încercat alte sisteme de administrare inclusiv utilizarea de pudre inhalatorii. S-a constatat că „device"-ul este extrem de important pentru că induce variaţii ale eficacităţii acestor corticoizi. De fapt toată discuţia din literatura de specialitate s-a cantonat în jurul „design-ului" facilitatorului de administrare care permite alegerea unei particule de dimensiuni ideale pentru a pătrunde şi a fi absorbită de epiteliul pulmonar. S-au înmulţit astfel „device-urile" în căutarea unui model ideal. Pe acest teren a apărut mometazona furoat, un corticoid cu înaltă potenţă. El a fost lansat concomitent cu un nou sistem de inhalare: „Twisthaler". De la început s-au conturat şi indicaţiile astmul moderat şi sever iar sistemul eliberează doze uniforme care cresc complianţa şi reduc efectele secundare.

Studii clinice

Se ştie că eficacitatea clinică a unor agenţi antiastmatici (evaluată în capacitatea lor de a ameliora funcţia pulmonară, a VEMS- ului şi PEFR-ului) depinde de raportul risc - beneficiu al acestor agenţi terapeutici. Deşi corticoizii inhalatori au un raport net favorabil faţă de cei orali, deţinând efecte secundare limitate, se caută în continuare să se crească beneficiul clinic şi să se micşoreze frecvenţa reacţiilor adverse. Aceasta se poate încerca prin diminuarea prizelor de administrare, perfecţionarea sistemelor de eliberare a substanţelor sau creşterea potenţei substanţei administrate, fără a aduce concomitent şi efecte adverse pe măsură.

Toate acestea pot fi demonstrate cu prisosinţă în cazul astmaticilor cu forme moderate sau severe sau a celor care utilizează corticoizi cu acţiune de lungă durată.

Un studiu multicentric (2) pe 132 de pacienţi cu astm sever şi moderat care primeau şi corticoizi orali a demonstrat în loturile cu mometazonă (400 µg x 2 şi 800 µg x 2 administrat în două prize) faţă de cele cu placebo după 12 săptămâni o scădere a corticoizilor orali cu 23,9% şi 46% faţă de o creştere de 164,4% în lotul cu placebo. VEMS-ul a crescut semnificativ cu 14% în cazul primului lot şi cu 9,5% la al doilea eşantion şi a scăzut în cazul eşantionului cu placebo cu 12%. După 9 săptămâni de tratament majoritatea pacienţilor au fost capabili să reducă sau să elimine corticoizii orali (20% şi respectiv 40%). Cele mai importante ameliorări ale calităţii vieţii au fost în ceea ce priveşte funcţia fizică, starea generală, vitalitatea etc.

Într-un alt studiu folosirea mometazonei furoat (100, 200 sau 400 µg x 2) administrată cu Twisthaler comparativ cu fluticazona propionat (250 µg x2) (3) inhalată cu ajutorul Rotadisk a arătat o creştere a VEMS-ului la 2 săptămâni legată de doză. Administrarea a 100 µg a fost mai puţin eficace decât cea de 400 µg. La 12 săptămâni exista o ameliorare a PEFR similară pentru o doză de 200 µg mometazonă şi 250 µg fluticasonă dovedindu-se că în astmul sever şi moderat eficacitatea produselor este comparabilă. Frecvenţa reacţiilor adverse, ca de exemplu

[1] Institutul Naţional de Pneumologie "Marius Nasta" Bucureşti.

faringita, a fost similară pentru ambele tipuri de corticoizi (12-16%) iar a candidozei orale şi a disfoniei erau legate de doze.

Încercarea de a compara Mometazona furoat la doze de 100, 200 şi 400 µg x 2 faţă de o doză de referinţă de 400 µg de budesonid (4) a demonstrat că există o creştere a VEMS- ului şi PEFR superioară pentru primul corticoid faţă de al doilea.

Toate aceste studii confirmă că această competiţie între mometasonă şi alţi corticoizi inhalatori cu eficacitate recunoscută rămâne deschisă. Există însă o superioritate a mometazonei faţă de budesonid la aceleaşi echivalenţe de doze în micrograme şi o eficacitate similară cu fluticazona.

Sistemul de eliberare a substanţei

Succesul terapeutic depinde însă de o multitudine de factori, de la modul de eliberare a substanţei până la eficacitatea medicamentului şi complianţa pacientului (5). Un punct important este sistemul de eliberare al substanţei. S-a reuşit conturarea profilului „inhaler- ului" ideal care trebuie să fie simplu de utilizat indiferent de vârstă, independent de posibilităţile de coordonare şi de dexteritatea pacientului. La toate acestea trebuie să se adauge o serie de alte condiţii: o eficacitate în orice condiţii de severitate, eliberarea de particule ideale pentru o administrare prelungită, o administrare şi eliberare uniformă de la prima până la ultima doză, cu dimensiuni apropiate de situsul biologic unde trebuie să ajungă şi să minimalizeze efectele secundare.

Pentru corticoizii inhalatori există tendinţa de a realiza concentraţii mari în căile aeriene cu doze mici. Superioritatea corticoizilor inhalatori faţă de cei orali este administrarea medicaţiei direct la nivelul plămânului.

Deşi *inhalerul „metered dose"* (MDI) este cel mai folosit (datorită preţului de cost), eficacitatea depinde de „spacer"-ul adiţional iar folosirea clorofluorocarbonului limitează extinderea acestora. Eliberarea de particule de diferite dimensiuni, cu o velocitate înaltă, cu mare impact asupra oro-faringelui, ca şi efectul „cold freon", limitează pătrunderea medicamentului. Mai sunt şi alte neajunsuri cu acest sistem ca de exemplu necesitatea coordonării mână-respiraţie (dificil de realizat în cazul bătrânilor şi copiilor, a celor cu disfuncţii neuro-motorii), agitarea incorectă a recipientului spray-ului (eliberarea doar de propelant după epuizarea substanţei), procentul mare de efecte secundare (70-80% se depune în gură şi laringe), iritarea, tusea şi reflexul de bronhoconstricţie, înghiţirea şi absorbţia în circulaţie din tractul gastrointestinal a corticoizilor, efectul clorofluorocarbonului de depletizare a stratului de ozon sau al înlocuitorului acestuia hidroclorocarbon de contribuţie la „încălzirea planetei".

Nebulizatoarele care pot fi o alternativă, deşi sunt uşor de utilizat aerosolizând volume mari, sunt: ineficace, scumpe, uşor contaminabile iar incapacitatea de a deveni portabile le limitează utilizarea (5).

Inhalatoarele cu pudră uscată (Rotahaler, Accuhaler-Diskus) sunt un concurent serios al celor „metered aerosol". Ele utilizează acelaşi principiu având o tehnică de inhalaţie diferită chiar dacă „design-ul" este uneori variabil. Substanţa este sub forma unei suspensii uscate care include molecule transportoare. Inspirul mobilizează acest complex care din coliziunea cu peretele se dezintegrează în particule respirabile, fără a fi nevoie de o corelare a mişcărilor pacientului. Alte avantaje în afara facilităţilor de administrare o reprezintă mărimea uniformă, stabilitatea aerodinamică, respirabilă a particulelor, fără modificări de dimensiuni după emisia lor, depunerea minimă în orofaringe şi absenţa efectului „cold freon". În general pentru o doză optimă este necesară o rată a fluxului de cel puţin 20 l/min.

Turbuhaler-ul necesită un flux inspirator de 60 l per minut iar particulele variază între 7–45 µm (6). Aceasta face ca adesea uniformitatea distribuţiei să fie mai mică decât în cazul MDI, iar utilizarea în cazul copiilor sub vârsta de 6 ani să nu fie indicată. Accuhaler-ul are o rezistenţă la flux mai mică dar aceasta determină eliberarea de particule grosolane, mari (7).

Spinhaler-ul şi Rotahaler-ul transportă doze singulare în capsule de gelatină şi în discuri (protecţie mai bună şi o eliberare uniformă a dozelor de medicamente), necesitând o reîncărcare a lor. Cu toate acestea sunt uşor de folosit şi pot elibera doze multiple. Lipsa surfactantului reduce depunerea medicamentului şi expunerea sistemică via absorbţie orală, scăzând în acelaşi timp efectele secundare (8).

Twisthaler-ul este o nouă modalitate de administrare care s-a dezvoltat în cadrul programelor clinice de studiu ale eficacităţii şi siguranţei altor noi glucocorticoizi. Mometazona furoat are un index terapeutic foarte mare (raportul între efectele terapeutice şi efectele nedorite secundare) fiind folosită lactoza şi principiul rezervorului care stochează doze multiple. Acest sistem eliberează un mare număr de particule respirabile apropiate ca dimensiuni de capacitatea maximă de absorbţie a epiteliului pulmonar. Concepţia şi designul acestui nou sistem permite o diminuare a producţiei de particule mai mici de 2 µm, reducând depunerea particulelor fine în periferia plămânului şi absorbţia lor sistemică. În comparaţie cu Turbuhaler-ul nu depinde de fluxul inspirator (nu trebuie să fie > 20 l per min.) (9). Acest sistem de administrare este simplu, uşor de învăţat iar, deoarece operaţiunea este foarte simplă, subdozarea este dificilă. El se apropie de trăsăturile unui inhaler ideal producând puţine efecte secundare şi ameliorând calitatea vieţii.

Optimizarea efectelor antiinflamatorii ale corticoizilor; mecanisme de acţiune ale glucocorticoizilor

Recentele eforturi ale cercetătorilor se îndreaptă spre o creştere a potenţei şi selectivităţii efectelor locale antiinflamatorii fără o creştere concomitentă a efectelor secundare sistemice (10). Glucocorticoizii topici pe de o parte inhibă secreţia de mediatori (citokine) şi reduc răspunsul inflamator iar pe de altă parte activează şi induc expresia unor proteine antiinflamatorii ca de exemplu annexin-1, un inhibitor al producţiei de mediatori. Ţintele celulare sunt nu numai celulele imune dar şi cele struc-

Scanned with OKEN Scanner

turale (epiteliale, musculare, endoteliale). Aici se leagă de receptorii citoplasmici la două molecule 90-kDA *„heat shock protein"* unde acţionează ca *„molecular chaperone"* prevenind translocarea receptorului inactiv ele eliberând hsp90 din acest complex iar astfel complexul hormonal glucocorticoidic este rapid translocat la nucleu de-a lungul citoscheletului. Aici în nucleu se leagă de secvenţa specifică de recunoaştere a sa din ADN *(„glucocorticoid response element")*. Interacţiunea dimerilor glucocorticoidici cu receptorii de glucocorticoizi şi apoi cu complexul hormonal glucocorticoidic poate induce o trecere a transcripţiei de gene specifice prin intermediul producţiei de mesageri ARN cu determinarea sintezei unei proteine. Genele activate includ receptorii beta adrenergici, annexina 1 şi inhibitorii de leucoproteaze. Rolul major al glucocorticoizilor în răspunsul imun este de a inhiba multe gene inflamatorii ca de exemplu citokine ca interleukina 1β (IL-1β), factorul de necroză tumorală şi factorul de stimulare granulocite şi macrofage. Aceste citokine activează factori de transcripţie nucleară ca activatorii de proteine 1 (AP-1), factorul nuclear – kB (NF-kB) care suprareglează producţia de citokine, perpetuând inflamaţia cronică. Acţiunea antiinflamatorie a glucocorticoizilor se materializează prin intermediul creşterii exprimării de proteine cu acţiune antiinflamatorie, a expresiei transcripţiei nucleare a factorului inactivator de proteine şi prin scăderea exprimării genelor pro-inflamatorii. Unii glucocorticoizii precum dexametazona induc exprimarea unei proteine ca annexina 1 care inhibând fosfolipaza A2 scade producţia de mediatori proinflamatori (PGE2, TNF alfa, leucotriene). Corticoizii mai pot induce şi o exprimare în exces a antagoniştilor de receptori de IL1 şi producţia de citokine IL10 antiinflamatorii. Acestea sunt doar câteva din mecanismele cunoscute. Alte efecte sunt pe SLPI *(„secretory leukoprotease inhibitors")*, un antiinflamator produs de celulele epiteliale ale peretelui căilor aeriene, pe endopeptidaza neutră - o enzimă care catalizează turnoverul bradikininei, cu efect bronhoconstrictor, pe nivelurile de NK-kB şi pe cromatină. Un alt rol important îl au activităţile histonelor acetil-transferaze ca de exemplu CBP *(„complex binding protein")* sau factorul asociat la p300-CBP (PCAF) de cataliză a acetilării histonelor care permite activarea cromatinei. Aceasta permite iniţierea mecanismului de transactivare, ADN-ul modificându-şi structura şi polimeraza ARN şi factorul de transcripţie accesând genele promotoare ale secvenţei de transcripţie.

O altă acţiune importantă este împiedicarea exprimării unor gene importante, responsabile de producerea de mediatori inflamatori cuprinzând:

a. citokine inflamatorii ca IL1β, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, RANTES, eotaxin etc.
b. enzime inflamatorii - NO sintaza, COX-2, cPLA2;
c. receptorii inflamatori - neurokinine, NK2, NK3, bradikinine;
d. peptide inflamatorii-endoteline.

GM-CSF este un posibil marker al acestor influenţe deoarece el are rolul unui pivot în patologia astmului. Există o interacţiune între proteine şi receptorul glucocorticoidic şi nucleoproteine ca NK-kB. Creşterea dozelor de glucocorticoizi determină scăderea numărului de complexe active acetilate, fapt care reflectă inhibiţia activităţii complexului IL1 indus de activitatea transferazei dar atrage şi o creştere a activităţii histon deacetilazei.

Mometazona furoat are astfel de efecte; medicamentul modulează acetilarea histonelor în concentraţii diferite, activând sau inhibând exprimarea genelor. La doze mici (10^{-11} M) se leagă de receptorii de glucocorticoizi de o singură moleculă în citoplasmă, recrutând o deacetilază care determină inhibiţia genelor. La doze mai mari de 10^{-10} se leagă în cantităţi suficient de mari pentru a determina dimerizarea şi interacţiunea cu glucoreceptorii prin intermediul ADN. Acetilarea histonelor stimulează exprimarea genelor asociate unor funcţii metabolice şi endocrine ca şi cele care răspund de procesele antiinflamatorii. Mometazona furoat inhibă GM- CSF fie prin deacetilarea histonelor fie prin inhibiţia acetilării histonelor. Este un răspuns dual convergent al medicamentului care derivă din interacţiunea atât cu factorul de transcripţie nucleară cât şi cu cromatina.

Modalităţi de stabilire a controlului astmului

Corticozii topici au încă multe impedimente care încep de la găsirea dozei optimale, până la lentoarea instalării efectului şi instalarea efectelor secundare. Eficacitatea lor depinde de acţiunea substanţei de bază, de utilizarea corectă a piesei de inhalaţie şi de simplitatea dozării medicamentului.

O evaluare a eficacităţii Mometazonei furoat s-a făcut pe o perioadă de 12 săptămâni (11) la 236 de pacienţi care nu au mai primit anterior steroizi, cu astm uşor sau moderat. Mometazona furoat la doze de 200 µg şi 400 µg au avut o ameliorare semnificativă a funcţiei pulmonare şi o diminuare a necesarului de medicaţie asociată. Eficacitatea celor două doze a fost asemănătoare. Pe perioade de 9 luni de administrare se remarcă o creştere a VEMS matinal în special cu doza de 400 µg Mometazonă furoat.

Într-un alt studiu (12) pe 307 astmatici cu forme uşoare sau moderate care primeau anterior alţi corticoizi topici (fluticasone propionat, budesonid, beclometazonă propionat, triamcinolon acetonid, flunisolide) s-a demonstrat că Mometazona furoat la doze de 400 µg permite o creştere în continuare a VEMS.

Concluzii

Toate studiile de până acum demonstrează că mometazona furoat este un corticoid topic cu numeroase calităţi care beneficiază de un facilitator de administrare modern care-l apropie de glucocorticoidul ideal. Lansat pe piaţă, el a deschis o competiţie acerbă cu ceilalţi produşi şi a intrat în circuitul terapeutic ca o variantă utilizabilă atât la pacienţii care nu au primit anterior corticoizi cu administrare inhalatorie dar şi la cei care au avut tratamente anterioare cu alţi produşi din aceeaşi clasă.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. **Cuss F., Woodcock A.** – Mometasone furoate simplifying effective asthma management-Proceedings of the symposium held at the ERS Congress. Madrid 1999-Eur. Resp. Rev. 2001, 11, 78.

2. **Bousquet J.** – Clinical studies in patients with moderate to severe asthma maintainde on oral corticosteroids - Eur. Resp. Rev. 2001, 11, 78, 2-8.

3. **Fish J.E., Benesch G.W., Craig T.J., Notop K.B.** – Inhaled mometasone furoate delivered by dry powder inhaler eliminates oral corticosteroid requirement in most patients: nine month extension data. In : Ninth European Respiratory Society Annula Congress October 9-13 1999; Madrid Spain Abstract P 3095.

4. **Bousquet J, Lundback B., Nieminen M., Lutskz B.N.** – Mometasone furoate administered by dry powder inhaler is more effective than budesonide administered by Turbohaler in patients with moderate persistent asthma - In: Ninth European Respiratory Society Annula Congress October 9-13 1999; Madrid Spain Abstract 1995.

5. **Woodcock A.** – Simplifying asthma treatment with optimal delivery systems-Eur.Respir. Rev. 2001, 11, 78, 9-14.

6. **Everard M.I., Devadason S.G., Le Souff P.N.** – Flow early in the inspiratory manoevre affects the aerosol particle size distribution from a Turbuhaler-Respir. Med. 1997, 92, 624-628.

7. **Bisgaard H., Klug B., Sumby B.S., Burnell P.K.** – Fine particle mass from Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma-Eur. Respir. J. 1998, 11, 1111-1115.

8. **O'Byrne P.M.** – Clinical comparisons of inhaler systems: what are the important aspects? J. Aerosol. Med. 1995, 8 suppl 3, S39-46.

9. **Ifversen M., Bisgaard H., Klug B., Skamstrup K., Sumby B.** – Inspiratory flow rate trhrough the Diskus-Accuhaler inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma - Eur. Respir. J. 1995, 8, 428s.

10. **Barnes P.J.** – Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids- Eur. Respir. Rev. 2001, 11, 78, 15-22

11. **Busse W.** – The importance of efficacy and simplicity of dosing in establishing control of mild -to-moderate asthma- Eur. Respir. Rev. 2001, 11, 78, 23-29.

12. **Noonan M., Bronskz E.A., Ramsdell J.W., Bensch G.W., Lutskz B.N.** – Once - daily mometasone -furoate improves FEV1 and AM PEFR to the same extent as twice-daily MF in patients with moderate persistent asthma-In: Ninth European Respiratory Society Annual Congress: October 9-13 1999; Madrid Spain Abstract 107.

Scanned with OKEN Scanner

VERIFICAȚI-VĂ CUNOȘTINȚELE

Care este diagnosticul tău?
Care este atitudinea cea mai adecvată?

FL. MIHĂLȚAN, I. CORDOȘ, RUXANDRA ULMEANU, D. UNGUREANU, E. HALIC[1]

Prezentarea cazului

Pacientul C.N. de 16 ani, provenind din mediul rural afirmă că de 3 luni prezintă spute hemoptoice minime apărute pe fondul unei stări generale bune, fără alte acuze. Bolnavul se internează în luna noiembrie într-un serviciu de pneumologie din provincie având la internare radiografia pulmonară inițială (Fig.1). Investigațiile uzuale efectuate aici, cu excepția unui VSH crescut, au fost în limite normale; un test ELISA pentru Echinococcus granulosus a fost negativ. Bolnavul este învoit acasă și revine la 3 săptămâni de la prima internare în serviciul nostru pentru investigații suplimentare. Persistau sputele hemoptoice iar R-grafia pulmonară efectuată acum demonstrează un viraj radiologic (creștere a formațiunilor tumorale din stânga ca și un aspect de pneumopatie de lob superior drept) (Fig.2). Se efectuează un examen bronhoscopic care dovedește prezența unei stenoze la nivelul lobarei inferioare stângi. Biopsia bronșică nu relevă elemente discariotice.

Care este diagnosticul dumneavoastră?
Ce investigații suplimentare pentru elucidarea diagnosticului veți efectua ?
Care este atitudinea terapeutică cea mai adecvată?

Răspunsul la pagina 276

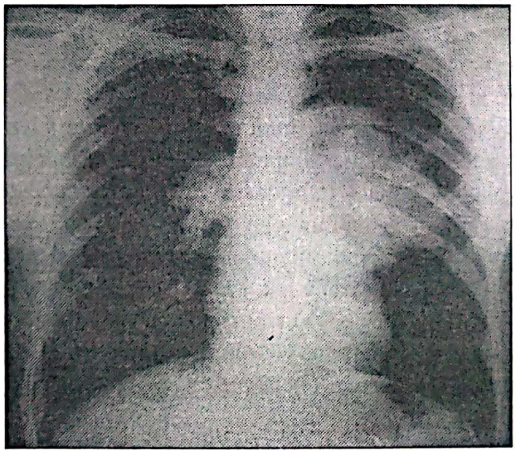


Fig. 1. Radiografie pulmonară inițială

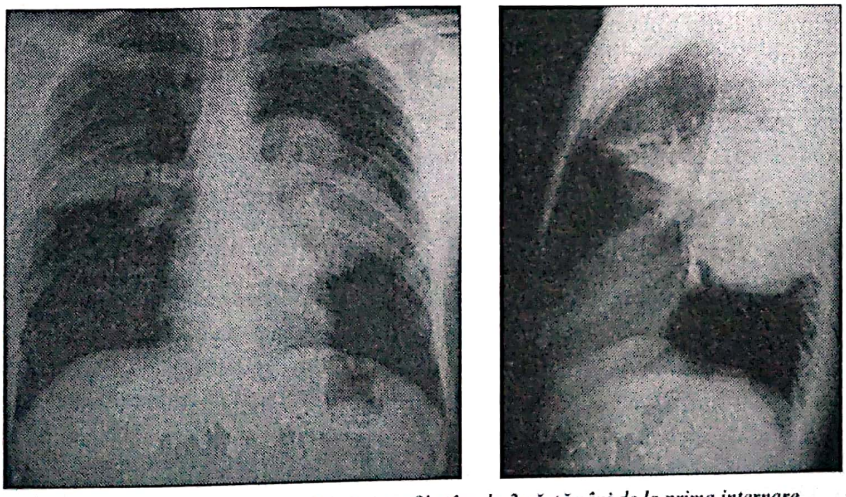


Fig. 2. Radiografia pulmonară față și profil stâng la 3 săptămâni de la prima internare

[1] Institutul Național de Pneumologie "Marius Nasta" București.

Scanned with OKEN Scanner

PROBLEME DE COMBATERE A FUMATULUI

Fumatul pasiv şi implicaţiile sale

FLORIN MIHĂLŢAN, MAGDALENA CIOBANU[1]

În Europa se discută nu de foarte mult timp (din anii '80) în contradictoriu despre fumatul pasiv, încercându-se fie o încurajare a scepticismului legat de riscurile aparente pentru sănătate, fie o avertizare a populaţiei asupra efectelor secundare ale acestui tip de expunere.

În 1985, Societatea Toracică Americană (ATS) şi-a definit pentru prima dată poziţia referitoare la fumat în lucrarea „Fumatul şi sănătatea" care trecea în revistă consecinţele în timp ale acestui obicei (1). În 1986, un raport al „US Surgeon General" despre „Consecinţele asupra sănătăţii ale fumatului involuntar" cuprindea doar două referinţe despre simptomele respiratorii cronice şi 5 legate de funcţia pulmonară. De atunci cunoştinţele despre efectele fumatului s-au completat, ajungându-se ca în 1992 „U.S. Environmental Protection Agency" să clasifice fumatul pasiv în clasa A-carcinogen uman cunoscut, iar în 1999 raportul aceleiaşi Agenţii să cuprindă o listă de peste 100 de referinţe privind efectele fumatului pasiv.

Definiţie

Inhalarea involuntară, pasivă, de către nefumător a fumului de ţigară din mediul înconjurător se numeşte fumat pasiv ("passive smoking"), fumat involuntar ("involuntary smoking"), fumat "la mâna a doua" ("second hand smoking") sau expunere la fumul de ţigară din mediul înconjurător (EFMI) ("Environmental Tobacco Smoke, ETS") (1).

EFMI poate apare acasă, la locul de muncă, în locuri publice (baruri, restaurante etc), în autovehicule sau la diverse întâlniri sociale.

Prevalenţa fumatului pasiv

EFMI a fost evaluată pentru prima dată într-un studiu american prospectiv intitulat „The Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III) care a debutat în 1988 şi s-a încheiat în 1991 şi care a combinat o serie de întrebări cu măsurări ale cotininei serice, urinare, salivare (2).

- ✓ În funcţie de vârstă: pentru copiii între 2 luni şi 11 ani prevalenţa a fost de 43% iar conform OMS aproape jumătate din copiii lumii (700 milioane) sunt expuşi fumatului celor 1,2 miliarde de adulţi care fumează.
- ✓ În funcţie de sex: procentul de bărbaţi care raportează EFMI la serviciu sau/şi acasă (43,5%) este uşor mai mare decât la femei (32,9%) (2).
- ✓ În funcţie de rasă (valabil pentru SUA): expunerea a fost de 36,9% pentru negri, 37,4% pentru albi şi 35,1% pentru albii hispanici (2).
- ✓ În funcţie de intensitatea expunerii: doar 4,7% din persoanele expuse la domiciliu aveau mai mult de 2 fumători acasă iar 37% din fumătorii pasivi adulţi locuiau cu cel puţin 1 fumător. Mai mult de 23% din populaţia adultă de peste 17 ani prezenta o expunere la locul de muncă şi acasă în anii 1987-88 (4) însă fenomenul era subestimat deoarece 91,7% din indivizii peste 4 ani aveau niveluri detectabile de cotinină. În anii '90, dintre adulţii care lucrau 47,7% aveau expunere atât la locul de muncă cât şi la domiciliu dar 87,9% aveau niveluri detectabile de cotinină serică (2).
- ✓ Expunerea medie era de 4,4h pe zi (2).

Morbiditatea şi mortalitatea anuale estimate la nefumători datorate expunerii la fumul de ţigară

O evaluare exactă a acestor parametri este foarte dificilă deoarece anamneza pacienţilor suferă, iar de multe ori factorii generatori ai deceselor se mixează.

Fumatul pasiv aduce anual un număr de 150.000–300.000 noi infecţii ale tractului respirator inferior la copiii sub 18 ani (1). Atunci când locuiesc cu părinţi fumători, copiii prezintă o morbiditate de 3-5 ori mai mare

[1] Clinica de PneumoftiziologieTîrgu-Mureş.

Scanned with OKEN Scanner

generată de cel puţin 3 episoade infecţioase ale tractului respirator apărute în ultimele 12 luni (5).

Între 7.500 şi 15.000 de copii cu vârste sub 5 ani sunt internaţi în spital anual datorită fumatului pasiv iar numărul exacerbărilor astmatice legate de expunerea la fumul de ţigară variază în diferite studii între 400.000 şi 1.000.000/an (65).

Anual se diagnostichează între 8.000 şi 26.000 cazuri noi de astm infantil datorat fumatului parental (65) iar din 3,5 milioane de astmatici din Marea Britanie, 80% au dificultăţi datorită fumatului pasiv.

În SUA, fumatul pasiv este responsabil anual de 30.000-40.000 de decese suplimentare prin boli cardiace (1) şi de aproximativ 3000 de decese prin cancer pulmonar la nefumători.

Patogenia fumului de ţigară

În aerul pe care-l respiră un fumător pasiv se găseşte atât fumul emis de la capătul arzând al ţigării („curentul lateral" sau „sidestream smoke") - principalul constituent al fumului de ţigară - cât şi fumul exhalat de fumător („curentul principal" sau „mainstream smoke").

Ambele componente conţin aceiaşi compuşi dar în proporţii diferite. Din cei peste 4000 de constituenţi cunoscuţi, mai mult de 50 sunt carcinogeni. Concentraţiile acestor produşi variază cu mărimea încăperii, modul în care se realizează ventilaţia, cu numărul de fumători şi frecvenţa fumatului dar şi cu design-ul ţigării care influenţează însă concentraţia compuşilor din „curentul principal" (deci cel mai puţin important!) (6, 7, 65). După o oră de fumat într-o cameră închisă, nefumătorul inhalează cantităţi echivalente de nitrosamine cu cele existente în 15 ţigări filtrate.

Fumul de ţigară conţine compuşi toxici şi iritanţi (CO, amoniac, formaldehidă, toluen, acroleină, nicotină etc), compuşi cu efecte asupra dezvoltării (toluen, CO, nicotină etc) şi funcţiei de reproducere (Pb, Cd, dioxid de sulf etc) şi carcinogeni (hidrocarburi aromatice, nitrozamine, amine aromatice, substanţe radioactive etc) (65).

Determinarea EFMI

Pentru a evalua efectele biologice ale fumului de ţigară este necesar să se cunoască atât cantitatea diverşilor compuşi toxici din incintă cât şi gradul de expunere a indivizilor.

a. Măsurarea expunerii în diferite incinte se face prin determinarea concentraţiei de **nicotină** din aer (de exemplu, în casa cu 1 fumător este de aproximativ 5 $\mu g/m^3$, în bar sau avion de aprox. 50$\mu g/m^3$, în maşina fără ventilaţie de aprox. 1010$\mu g/m^3$) sau concentraţia de **particule suspendate respirabile** (variază între 5$\mu g/m^3$ şi 1370 g/m^3, în restaurant) sau a altor parametri cum ar fi solanesol, 3-etenilpiridina, hidrocarburi policiclice etc.

b. Gradul de expunere a individului se determină cu ajutorul chestionarelor şi a markerilor biologici.

Markerii biologici ai fumatului pasiv

→ **Cotinina** - se poate măsura în urină, sânge, salivă, păr, lichid amniotic, lapte matern.

Cotinina este unul din metaboliţii importanţi ai nicotinei cu un timp de înjumătăţire mai lung, de 16-20 h, datorită căruia reflectă existenţa unei expuneri la nicotină cu 1-2 zile anterior (2). Dozarea se face radioimunologic iar coeficientul de variaţie de 6-10% arată că nu există diferenţe semnificative la repetarea testului. Pentru a avea un profil al expunerii la domiciliu se recomandă măsurători repetate.

O cotininurie egală sau superioară valorii de 6 µg/l este un indicator sensibil şi precis al fumatului pasiv la copii. El se corelează strâns cu fumatul pasiv parental - mai ales cu cel matern - şi poate incita părinţii să întrerupă fumatul. El este utilizat de asemenea în cadrul bilanţului respirator ca un indicator de sănătate publică (61). Indicatorul realizează o corelaţie semnificativă şi cu antecedentele de infecţii ORL.

Concentraţiile de cotinină sunt de 3 ori mai mari la nefumătorii care au un partener fumător decât pentru cei care locuiesc cu nefumători (62).

Şi măsurarea cotininei în părul celor expuşi este o metodă validă şi practică. Faţă de copiii neexpuşi, nivelurile sunt de 12,4 ori mai mari la copiii expuşi la mai mult de 10 ţigări/zi faţă de doar 3,6 ori cât se întâlneşte la cei expuşi la mai puţin de 10 ţigări/zi (63).

→ alţi cataboliţi ai nicotinei;

→ concentraţia CO în aerul expirat;

→ nivelul de carboxihemoglobină;

→ tiocianaţi - în sânge, urină, salivă;

→ substanţe cu acţiune mutagenă din urina persoanelor expuse (Salmonella test).

Toţi aceşti ultimi markeri nu sunt consideraţi adaptaţi pentru studiile epidemiologice datorită timpului de înjumătăţire scurt (CO) sau slabei specificităţi (tiocianaţi).

Chestionarele oferă informaţii despre timpul, tipul, modalitatea de expunere. Interpretarea trebuie făcută cu discernamânt, urmărind corectitudinea dar şi validarea raportărilor.

Diagnosticul fumătorului pasiv

Clasic acest diagnostic nu este posibil fără o anamneză foarte laborioasă care să ia în considerare atât fumatul pasiv de la locul de muncă cât şi cel de la domiciliu, atât fumatul acut cât şi cel cronic.

În rândul simptomelor care ne ajută să identificăm această expunere intră: semnele de iritaţie a mucoaselor (lăcrimare, iritaţia ochilor, tuse, simptome nazale), expectoraţia, wheezingul, uneori cefalee, greaţă şi atacurile alergice, toate legate de o expunere recentă sau repetitivă.

Scanned with OKEN Scanner

Cei care suferă foarte mult de pe urma acestei expuneri, în afara copiilor, sunt barmanii (60): 77% aveau semne de iritaţie senzorială şi după interzicerea fumatului iar 78% dintre aceştia au avut rezoluţia simptomelor cu ameliorări ale FVC şi VEMS după îndepărtarea din mediu.

O evaluare obiectivă calitativă şi cantitativă se poate realiza prin determinarea markerilor biologici anterior amintiţi.

Efectele clinice ale fumatului pasiv

Au fost foarte mult studiate în ultimul deceniu, importanţa efectelor fumatului pasiv derivând din faptul că numărul persoanelor implicate ca şi riscul în populaţia generală sunt în creştere iar un „nivel de siguranţă" al expunerii la carcinogeni nu există.

Există efecte ale expunerii:

→ *acute:*

– Sindromul de moarte subită al sugarului („SIDS - Sudden Infant Death Syndrome");

– Exacerbarea astmului bronşic (la copii şi adulţi);

– Creşterea frecvenţei infecţiilor respiratorii joase (la copii);

– Risc crescut de otite medii;

– Efecte iritante la nivelul ochilor, gâtului, mucoasei nazale;

– Scăderea acuităţii senzitive;

→ *cronice:*

– Astm bronşic (inducere şi exacerbări);

– Simptome respiratorii cronice (copii);

– Scăderea dezvoltării pulmonare (copii);

– Cancer pulmonar;

– Boli cardio-vasculare;

– Afectarea funcţiei ventilatorii a plămânului;

– Alte cancere;

– Afectare senzorială etc.

Primele efecte ale fumatului pasiv se materializează printr-un miros neplăcut al hainelor la care se adaugă fenomene de iritaţie, dureri de cap, tuse, uscăciunea mucoaselor gâtului, greaţă, astenie, declinul lent al funcţiei pulmonare (expuneri prelungite - de 1 oră). Sunt mai afectaţi indivizii cu alergii, boli respiratorii şi cardiace.

a. Consecinţele clinice ale fumatului pasiv asupra adultului

În general aceste consecinţe sunt analizate în mult mai puţine studii decât cele care observă efectele asupra copiilor.

a1. *Pulmonare*

Cancer bronho-pulmonar

Carcinogenii din mediu sunt inhalaţi şi trec în sânge. Expunerea experimentală a nefumătorului duce la creşterea concentraţiilor sanguine şi urinare a acestor produşi.

O treime din cazurile de cancer pulmonar la nefumători se înregistrează în rândul celor care trăiesc în preajma fumătorilor (7). O expunere prelungită la fumul de ţigară creşte la nefumători riscul de cancer pulmonar la valori între 10-30% (riscul involuntar este de 100 ori mai mare decât expunerea la azbest).

Riscul relativ de cancer pulmonar la nefumători, aşa cum reiese din 37 de studii epidemiologice, a fost de 1,24 (10). Există o relaţie doză-răspuns între acest risc şi numărul de ţigări fumate de consort şi durata expunerii. Riscul creşte cu 23% pentru fiecare 10 ţigări fumate pe zi de către soţ/soţie şi cu 11% pentru fiecare 10 ani suplimentari de expunere.

Riscul de a face cancer pentru femei ca urmare a fumatului pasiv (risc relativ de 2,12) este mai mare pentru cele cu soţi care fumează „papirosy" - un tip de ţigaretă cu o piesă bucală lungă şi cu foarte mult tar (>30 mg/cig) şi nicotină >1, 8 mg/cig (11).

Deşi unele concerne încearcă să minimalizeze efectele fumatului pasiv (13), un studiu al OMS a demonstrat că există un risc crescut de cancer pulmonar (estimat la 16%) la soţiile cu fumători în familie şi de 17% la cei care fumează pasiv la locul de muncă.

Riscul relativ variază în funcţie de autori (între 1,17-1,47), de durata expunerii (≥ 4h/zi - 1,68), după fumătorul din casă (soţ -1,1, soţie - 2,9), de momentul expunerii (expunerea la vârstă adultă - 2,1, la vârsta copilăriei - 2,07) sau după ţară (Grecia - 2,01; Hong Kong - 1,48; SUA - 1,19; Europa de Vest - 1,17, China - 0,95, Japonia - 1,41). Din punct de vedere histologic există un risc relativ de 1,58 pentru cancerul scuamos şi microcelular şi de 1,25 pentru adenocarcinom. Există un risc relativ crescut de 1,35 (35%) al unui fumător pasiv faţă de un nefumător neexpus de a face cancer bronşic (14).

În aprecierea riscului de cancer bronho-pulmonar la fumătorii pasivi există factori obiectivi de posibile erori cum ar fi:

– clasificarea defectuoasă a statutului de fumător activ sau a EFMI;

– dieta, stilul de viaţă: fumătorii, ca şi nefumătorii care locuiesc cu aceştia, consumă alimente care conţin mai puţine vegetale şi fructe, fapt care ar putea explica o parte din tropismul pentru aceste neoplazii a fumătorilor pasivi;

– ocupaţia.

Existenţa acestor factori este exploatată de concernele de ţigări în lupta lor de contracarare a articolelor ştiinţifice ce demonstrează că expunerea la fumul de ţigară este o CAUZĂ de cancer pulmonar pentru nefumători.

Simptome respiratorii

Fumul de ţigară:

– determină inflamaţia mucoasei bronşice cu eliberare de enzime proteolitice;

– inhibă anti-proteazele;

– creşte reactivitatea bronşică;

– inhibă clearence-ul mucociliar;

Scanned with OKEN Scanner

– determină hiperplazia celulelor mucoase şi hipersecreţie de mucus.

Incidenţa cumulativă a simptomelor respiratorii ca wheezingul, dispneea, tusea (exceptând expectoraţia) a fost semnificativ mai mare la fumătorii pasivi.

Fumatul pasiv a fost asociat cu un risc relativ de wheezing de 1,94 (15), de simptome de bronşită cronică de 1,65, de dispnee de 1,45. Dispneea s-a dezvoltat proporţional cu doza la care au fost expuşi (risc relativ de 2,37 la o expunere medie de 10 ţigări/zi) (7), simptomatologia cronică respiratorie fiind influenţată şi de durată (nr. de ore /zi; ani de expunere).

Toate aceste date atrag atenţia asupra necesităţii unor măsuri protective pentru fumatul involuntar al adultului tânăr.

Funcţia ventilatorie

Există numeroase studii ce s-au concentrat asupra funcţiei ventilatorii.

În 6 din 7 studii se sugerează că expunerea acută la fumatul pasiv, în afara efectului iritant pe căile aeriene superioare, nu ar afecta funcţia ventilatorie la individul normal.

În schimb, la astmatici duce la o scădere cu 20% a VEMS- ului şi creşterea hiperreactivităţii bronşice (55). La vârstnici, vârsta, sexul, istoricul expunerii parentale, bolile respiratorii ale copilăriei şi expunerea la fumatul pasiv (risc relativ de1,44) sunt factori de risc cu valoare semnificativă pentru obstrucţia identificată la testarea funcţiei pulmonare. Când expunerea este multiplă - în copilărie, acasă şi la locul de muncă – riscul relativ ajunge la 2,03 (56).

Astmul bronşic

Comparaţia loturilor de astmatici expuşi fumatului pasiv cu cei neexpuşi a demonstrat (16) că la primul grup parametrii funcţionali ce evaluează fluxul expirator (VEMS, MEF_{50}, CVF) sunt mai mici, că există un consum zilnic mai mare de bronhodilatatoare şi corticoizi (inclusiv forme parenterale), un număr mai mare de consultaţii în regim de urgenţă şi de episoade acute.

Riscul relativ de a face boala oscilează la fumătorii pasivi între 1,4 şi 3,3 (o creştere a riscului de boală cu 40-60%) (17).

Toate acestea demonstrează că se controlează mai puţin crizele de astm şi morbiditatea este mai mare la cei care fumează pasiv.

BPOC

Fumatului pasiv, considerat factor de risc şi nu o cauză de agravare a simptomatologiei, i se atribuie 10-15% din cazurile de BPOC (17).

Efectele EFMI se cantonează pe patru direcţii: simptome, funcţia pulmonară, mortalitatea şi zilele de spitalizare. Astfel se ajunge la o creştere cu 30-60% a simptomatologiei respiratorii (18). De asemenea, există o creştere a hiperreactivităţii bronşice la 18% din pacienţi la 6 ore de la expunere.

Impactul asupra funcţiei pulmonare la adult este controversat. Din 28 de publicaţii pe această temă, doar 10 găsesc o uşoară scădere a funcţiei pulmonare.

Riscul de deces prin emfizem şi astm creşte cu 29% la femeile care au un soţ fumător (de cel mult 19 ţigări/zi) şi cu 49% în cazul în cazul în care acesta fumează cel puţin 20 de ţigări/zi (riscul se pare că este mai mare la sexul feminin) (19).

În prezenţa fumatului pasiv (peste 10 ani de expunere), **deficienţele severe de alfa1-antitripsină** (alături de încălzirea cu kerosen, ocupaţia de agricultor, vârsta) contribuie la creşterea frecvenţei bronşitei cronice cu 35%, dar nu are legătură şi cu afectarea funcţiei respiratorii (20).

a2. ***Cardiace***

Spre deosebire de cancerul pulmonar unde efectele fatale asupra sănătăţii se manifestă doar după o expunere de lungă durată, în cazul afecţiunilor cardiace aceste efecte apar şi după expuneri pe termen scurt sau acute. Astfel, după o expunere la fumat pasiv de 20 minute până la 8 ore se ajunge la creşterea agregabilităţii trombocitelor (7) şi scăderea capacităţii cordului de a utiliza O_2.

Alte efecte pentru fumătorul pasiv sunt legate de monoxidul de carbon şi nicotină.

În acelaşi timp, fumatul pasiv (7) reduce capacitatea eritrocitelor de a elibera O_2 la miocard şi a miocardului de a folosi efectiv O_2 primit (competiţie deschisă cu CO pentru legarea de hematii, scăderea abilităţii miocardului de a converti O_2 în „molecule de energie“ adenosin trifosfat).

O altă acţiune a fumatului pasiv este de lezare a arterelor coronare (lezare mecanică şi chimică, aderarea trombocitelor la ţesutul subendotelial conjunctiv, formarea plăcii aterosclerotice).

EFMI creşte posibilitatea de apariţie a „carcaselor“ de celule endoteliale anucleate care de obicei sunt primul stadiu de formare a leziunii aterosclerotice şi măreşte producţia de radicali liberi de O_2 (elemente destructive ale membranei celulelor musculare). La originea tuturor acestor modificări nu stă un singur compus din fumat. Prin urmare, constituenţii din fumul de ţigară pot favoriza apariţia bolilor cardiace prin iniţierea aterogenezei (lezare directă a endoteliului), a trombogenezei (creşterea agregabilităţii trombocitelor) şi „precipitarea“ ischemiei acute (creşte necesarul tisular de O_2).

Toate acestea cresc riscul de decese coronariene cu 20-70% la cei care nu au fumat niciodată dar au inhalat – involuntar – fumul de ţigară produs de fumători (21). S-a mai apreciat că în SUA bolile cardiace generate de fumatul pasiv (22) sunt a 3-a cauză prevenibilă de deces, după fumatul activ şi abuzul de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Bolile ischemice cardiace

Riscul de a dezvolta o boală ischemică coronariană este cu 20-30% mai mare la nefumătorii care locuiesc cu fumători (23).

Fumătorul pasiv are un risc asociat suplimentar (cel puţin 50% mai mare) faţă de un fumător de 20 de ţigări în condiţiile în care expunerea este de doar 1% din cea a fumătorului. Riscul relativ care este de 1,30 la vârsta de 65 de ani, creşte la 1,78 la 20 de ţigări fumate/zi.

S-a constatat că fumătorii pasivi care locuiesc cu fumători mănâncă o dietă care-i plasează la un nivel cu 6% mai mare din punctul de vedere al riscului de a face boli ischemice cardiace (21) iar fumatul activ creşte acest risc la 23%. Riscul este mărit la 34% datorită unui alt efect acut: creşterea agregării plachetare şi a probabilităţii de a forma trombi.

Unii cercetători (22) au găsit o mortalitate cu 22% mai mare la bărbaţii nefumători căsătoriţi cu femei fumătoare faţă de cei cu soţii nefumătoare. Acelaşi raport arată în cazul femeilor o creştere de 10%. Cei care vin din familii cu un fumător formal nu au riscuri mai mari.

Riscul de infarct miocardic (24) la fumătorul pasiv este în funcţie de gradul de expunere (58% la locul de muncă, 48% la domiciliu, 20% în maşini şi 4% în alte mijloace de transport).

Dacă expunerea în copilărie nu este asociată cu o creştere a riscului de boli cardiace, expunerea la vârsta adultă creşte riscul de infarct miocardic cu 50%.

Există o interacţiune semnificativă între fumatul pasiv, hipercolesterolemie, hipertensiune, diabet şi istoricul familial care determină ca la cei cu expunere la fumat pasiv intrafamilial să existe un risc crescut de infarct miocardic acut. Se consideră că 14% din cazurile înregistrate la bărbaţi şi 18% din rândul femeilor sunt o consecinţă directă a fumatului pasiv.

a3. *Alte efecte*

Se consideră că fumatul pasiv poate fi o cauză pentru cancerul laringian, al cavităţii orale şi esofagian, şi o probabilă cauză de cancer de sinusuri, cancer cervical (s-au pus în evidenţă componente ale fumului de ţigară în mucusul cervical al femeilor nefumătoare dar cu EFMI) şi de sân (25).

Mai trebuie studiate asocierile între prezenţa unor compuşi endogeni (N-nitroso) cu tumorile de creier şi expunerea în copilărie la alţi produşi, cu leucemia sau cu cancerul de sân.

b. **Consecinţele clinice ale fumatului pasiv asupra copilului**

Copiii sunt expuşi fumului de ţigară dacă:

→ mama este fumătoare activă în timpul sarcinii;

→ mama este fumătoare pasivă în timpul sarcinii;

→ copilul locuieşte cu un fumător şi este expus fumului de ţigară.

Acumularea de constituenţi ai fumului de ţigară reflectă expunerea sistemică la toxine şi se corelează cu riscul perinatal.

b1. *Efecte asupra fătului şi sugarului*

Expunerea „in utero" la fumul de ţigară atrage tot felul de consecinţe: o creştere a hiperreactivităţii bronşice la copiii mamelor fumătoare cu atopie (26), scăderi ale capacităţii reziduale funcţionale, reducerea funcţiei pulmonare, o creştere a riscului de astm (7) etc.

Studii care investighează efectul asupra *funcţiei pulmonare* (măsurată la o vârstă medie de 2,7 zile) imediat după naştere au demonstrat (26), în special la fete, o scădere a complianţei şi a raportului între timpul necesar de atingere a PEF şi timpul total expirator, fără a exista o afectare a rezistenţei sistemului respirator. Toţi aceşti parametri au diminuat indiferent de existenţa unei mase corporale reduse - o altă consecinţă a fumatului mamei în timpul sarcinii.

Există în acelaşi timp un risc de barotraumă pulmonară pentru nou-născuţii care provin din mame fumătoare (29).

Există o creştere a *riscului de „sudden infant death syndrome"* în cazul copiilor care provin din familii de fumători. Factori de risc sunt fumatul activ matern în timpul sarcinii dar şi prematuritatea şi greutatea mică la naştere, factori asociaţi cu fumatul matern activ şi pasiv. În ultimul timp există şi explicaţii:

– Efectul nociv sinergic al toxinelor eliberate de o serie de bacterii care sunt adăpostite în nazofaringe (stafilococi, enterobacterii) cu cel al nicotinei la niveluri foarte joase (mai puţin de ceea ce produce la bărbat 0,05 dintr-o ţigară) (49);

– Efectul iritant direct asupra căilor aeriene al fumului de ţigară (65);

– Favorizarea de către fumul de ţigară a infecţiilor respiratorii (cu evoluţie mai severă) (65);

– Expunerea la nicotină poate altera răspunsul sugarului la hipoxie.

Fumatul matern dublează riscul de deces în acest sindrom, alături de îngrijirile sărace antenatale (65).

Riscul relativ la nou-născuţi de a avea *apnei obstructive* este de 2,76 iar relaţia între fumatul prenatal şi sindromul de apnee în somn este legată strict de doză (33).

Studii epidemiologice sugerează şi o asociere a *malformaţiilor severe congenitale* cu fumatul parental. Mamele care fumează în primul trimestru de sarcină supun copiii la un risc mai mare de keiloschizis (cu sau fără palatoschizis) şi palatoschizis (risc relativ de 1,29 şi respectiv de 1,32) (27).

Fumatul mamei în timpul sarcinii (28) este asociat cu un risc relativ pentru copil de a face o *tumoră de creier* de 1,7.

Autori greci (32) analizând modul în care fumatul mamei în timpul sarcinii marchează nou-născutul au constatat că în funcţie de numărul de ţigări este *influenţată tensiunea arterială* a copilului mic. Astfel, fumatul a mai mult de 15 ţigări/zi antrenează o creştere a tensiunii

Scanned with OKEN Scanner

arteriale la nou-născut, aceste valori revenind la normal în timpul celui de-al doilea an de viaţă.

Copiii care provin de la mame mari fumătoare şi cei care aparţin unor fumătoare uşoare au de 2 ori şi respectiv de 1,5 ori *tendinţa de a stopa alimentaţia la sân* faţă de cei ai mamelor nefumătoare. Concluzia care se desprinde este că pierderea în greutate legată de fumatul matern se datorează, în parte, şi unei perioade mai scurte de alimentare la sân şi este recuperată în primul an de viaţă de copii (7).

Este influenţată şi *masa osoasă* a nou-născutului la termen.

Alte consecinţe pot fi: avortul spontan, întârzieri ale dezvoltării membrelor, nou-născutul subponderal cu încetinirea creşterii ulterioare şi riscul crescut de acumulare a altor afecţiuni şi infecţii respiratorii excesive.

Alte studii ale asocierii la distanţă a fumatului activ al mamei în timpul sarcinii cu mortalitatea nou-născutului au descoperit existenţa (30) unui risc relativ de 1,24 pentru decesele fetale, de 1,08 pentru decesele precoce neonatale, de 1,22 pentru decesele neonatale tardive şi o mortalitate în primul an de viaţă şi respectiv între 1-8 ani de 1,31 şi de 1,43.

b2. *Efecte asupra copilului*

Majoritatea manifestărilor ţin de sfera respiratorie: mai multe spitalizări, pneumonii şi alte afecţiuni acute, atacuri de astm mai frecvente şi mai severe, mai multe episoade de infecţii acute sau cronice ale urechii mijlocii (relaţie cauzală), timpanostomii, tonsilectomii şi adenoidectomii şi decese cauzate de aprinderea unor materiale de la fumat (34).

Expunerea de către părinţi a copiilor preşcolari - şi mai ales a celor sub 3 ani - la fumul de ţigară se asociază cu un risc crescut de *infecţii de tract respirator inferior* (18), existând şi explicaţii:

– Particulele din fumul de ţigară, având dimensiuni mici, pătrund uşor în căile aeriene şi alveole;

– Componenta gazoasă poate altera mecanismele de apărare a plămânului mai ales prin afectarea producţiei de mucus şi diverse alterări celulare;

– EFMI poate agrava infecţiile respiratorii prin efect iritativ şi pro-inflamator.

Riscul de producere a unor infecţii respiratorii este de 1,7 ori mai mare la copiii sub 2 ani cu mame fumătoare şi diminuă ulterior peste această vârstă, existând o relaţie doză - răspuns. La adolescenţii de 12-15 ani (54) s-a demonstrat că atât fumatul activ cât şi cel pasiv pot determina boli respiratorii. Acolo unde există un membru al familiei fumător, riscul relativ de prezenţă a tusei şi expectoraţiei este de 1,19, dacă există 2 membri de 1,38 iar pentru 3 de 1,85.

Cercetările din ultimul deceniu demonstrează clar că EFMI reprezintă un factor de risc atât pentru inducerea de noi cazuri de *astm bronşic* cât şi pentru creşterea severităţii bolii la copiii cu astm diagnosticat (65).

O cercetare recentă (31) efectuată în SUA între copiii expuşi la fumat pasiv *in utero* faţă de cei neexpuşi a demonstrat că expunerea pasivă a mamei la fumul de ţigară în timpul sarcinii este asociată cu creşterea incidenţei *astmului* la copil.

Alte studii demonstrează o creştere a hiperreactivităţii bronşice (risc relativ de 2,8) (45) iar aceasta, alături de creşterea frecvenţei atopiei, induce o mărire a riscului de apariţie a astmului bronşic în particular la băieţi (46).

S-a observat că majoritatea copiilor expuşi fumatului pasiv au obstrucţii la nivelul căilor aeriene periferice iar 11% dintre aceştia răspund la bronhodilatatoare faţă de 73% în grupul copiilor care au doar un istoric familial de astm (boală apărută la părinţi sau fraţi). Concluzia este că există o alterare a funcţiei pulmonare la aceşti pacienţi iar răspunsul pozitiv la bronhodilatator constituie o variabilă care poate ajuta la diagnosticul diferenţial (47).

Riscul de astm la copiii cu ambii părinţi fumători este de 1,21, de wheezing de 1,24, de tuse de 1,40 şi de expectoraţie de 1,35, iar de senzaţie de sufocare de 1,31 (44). Fumatul matern are mai mare influenţă decât cel al tatălui şi riscul creşte cu numărul persoanelor fumătoare din casă.

În cazul copiilor cu astm bronşic diagnosticat şi care sunt fumători pasivi, vizitele „de urgenţă" ca şi spitalizările sunt mai frecvente iar hiperreactivitatea bronşică este mai mare comparativ cu copiii astmatici dar fără părinţi fumători. Efectele fumatului pasiv asupra severităţii astmului bronşic sunt reversibile, ceea ce obligă - în plus - la sfătuirea părinţilor în vederea renunţării la fumat.

Fumatul pasiv la copiii de la 1 la 15 ani poate întârzia sau chiar înlătura ameliorarea simptomatologiei respiratorii care apare o dată cu creşterea ca vârstă.

De asemenea, fumatul mamei duce la creşterea riscului de *atopie* (43). Atopia şi expunerea la fumatul mamei pot avea valoare predictivă care demonstrează o modificare longitudinală a hiperreactivităţii bronşice. Incidenţa mai mare a „astmului" la copiii non-atopici fumători pasivi la domiciliu este mai mult apanajul unei *„wheezy bronchitis"*, având un prognostic relativ benign.

Un raport crescut cotinină urinară creatinină este asociat cu niveluri mai mari ale *IgE* la copii. Acest nivel depinde de numărul de persoane fumătoare care locuiesc în casă (48). Nu s-au adus dovezi evidente în schimb pentru o asociere între fumatul părinţilor şi alte forme de sensibilizare alergică (rinita alergică, apariţia eczemelor).

Copiii expuşi la fumatul tatălui au valori mai mici *ale parametrilor spirometrici* (flux expirator forţat la 25-75% din capacitatea vitala - FEF25-75, "peak expiratory flow"-PEF şi ratele fluxului la 50% şi 75% din capacitatea vitală expirată-Vmax50 şi Vmax75) (38) faţă de cei expuşi pasiv

Scanned with OKEN Scanner

la fumatul mamei. De aici se degajă ideea că ţinta campaniilor antifumat trebuie să fie taţii.

Alţi autori susţin contrariul, afirmând că fumatul mamei, chiar dacă este la niveluri mai mici decât ale taţilor, se sumează cu cel „in utero" şi afectează VEMS, VEMS/CV şi FEF 25-75 (40, 41).

Funcţia respiratorie este mai alterată (VEMS, FEF25-75 etc) la copii în sezonul rece şi umed. Fumatul pasiv pare a agrava variabilitatea PEF în special la copiii cu astm bronşic alergic uşor sau moderat.

Un studiu efectuat în Grecia arată că influenţa fumatului parental asupra copiilor depinde de înălţimea acestora (este mai evident la talii > 155cm) (39).

În primii 3 ani de viaţă s-a constatat că există o strânsă legătură între fumatul părinţilor şi prezenţa *bolilor urechii mijlocii* (35). Disfuncţia tubară este elementul central în dezvoltarea bolilor urechii medii iar EFMI poate favoriza disfuncţia tubară prin:

– scăderea clearence-ului mucociliar;

– hiperplazia adenoidiană;

– creşterea frecvenţei infecţiilor de tract respirator inferior.

Acolo unde sunt 2 fumători riscul relativ este de 1,85, pentru ca acolo unde este numai mama să fie între 1,68 şi 1,40 în funcţie de numărul de ţigări fumate (fie 10 sau mai multe/zi sau 10 sau mai multe în ambianţa casei). Nivelul de cotinină în părul copiilor fumători pasivi a fost de ≥ 1 faţă de cei nefumători.

Copiii expuşi la fumat (36) *sforăie şi tuşesc* mai mult în timpul nopţii, probabil datorită efectului cronic al fumului pe căile aeriene superioare.

Aproape 15% din *cancerele* copiilor sunt atribuibile fumatului parental. Există o legătură semnificativă statistic între riscul de cancer în copilărie şi consumul parental de tutun (12).

Plecându-se de la premiza că adulţii fumători au complicaţii la nivelul căilor aeriene în timpul *anesteziei*, un studiu retrospectiv (37) a remarcat că 9,6% din copiii cu expunere la fumat au avut un laringospasm în timpul intervenţiei (faţă de cei 0,9% care proveneau din familii de nefumători), concluzionând că fumatul pasiv reprezintă un factor de risc major pentru această complicaţie apărută la copii în timpul anesteziei.

Complicaţii la nivelul căilor aeriene (43) la copiii care au avut o anestezie apar la 42% din pacienţii cu concentraţii ale cotininei ≥ 40 ng/ml, la 33% cu concentraţii ale cotininei între 10,0-39,9 ng/ml şi la 24% cu concentraţii < 10 ng/ml. Această relaţie strânsă între fumatul pasiv şi complicaţiile la nivelul căilor respiratorii la copiii care au anestezie generală este mai evidentă la fete şi la cei cu mame care au un nivel inferior de educaţie.

Copiii mici prezintă şi episoade mai frecvente de *transpiraţii profuze* apărute în timpul somnului.

Mai recent s-a demonstrat că fumatul pasiv poate avea consecinţe asupra *tractului gastro-intestinal* al copilului. Astfel, dacă unul din părinţi fumează, riscul de a face esofagită creşte de 6 ori, fără a se găsi diferenţe substanţiale între familiile cu unul sau ambii părinţi fumători (50). Această constatare este un motiv în plus de restricţionare a expunerii la fumatul pasiv a copiilor.

Tulburările de comportament ale copiilor cu părinţi fumători au fost identificate de un studiu efectuat în Noua Zeelandă (51). La copiii cu mame fumătoare (>20 de ţigări/zi) s-au găsit probleme de comportament într-un procent cu 0,16-0,56 mai mare faţă de deviaţia standard de la copiii cu mame nefumătoare.

Copiii cu *mucoviscidoză* sunt în special sensibili la fumul de ţigară deoarece acesta exacerbează bolile infecţioase. La copiii cu mucoviscidoză (42), atunci când părinţii fumează, volumul expirator forţat scade cu 4% şi capacitatea vitală forţată cu 3% pentru fiecare 10 ţigări /zi fumate în casă, fapt care demonstrează relaţia strictă cu doza a fumatului pasiv la această categorie sensibilă de copii.

c. Particularităţi de exprimare a fumatului pasiv

Dacă riscul de cancer pulmonar creşte cu 20% în toate studiile care abordează acest lucru prin prisma fumatului pasiv la domiciliu (57), asocierea acestui risc şi a altor posibilităţi de dezvoltare a unor afecţiuni diferă în funcţie de rasă şi sex.

Astfel, scăderile de FEF 25-75 sau a VEMS/FVC la copiii expuşi sunt mai mari la cei de culoare şi la băieţi (58).

Nivelul de cotinină urinară per miligram de creatinină determinat de 1 ţigară pe zi a fost la copiii negri de 2 ori mai mare decât la cei albi, ceea ce pledează pentru o expunere sistemică mai mare la acest constituent din ţigară la prima categorie de copii (59), fără a se omite însă posibilitatea unui metabolism diferit al nicotinei în funcţie de rasă.

Modul de abordare a fumatului pasiv de către concernele de ţigări

Una din nenumăratele politici ale concernelor de ţigarete este de a demonstra prin finanţarea unor lucrări de cercetare că fumatul pasiv nu este aşa nociv. Astfel, un studiu recent a arătat că un fumător pasiv inhalează doar echivalentul a 6 ţigări/an (57). Se încearcă pe de altă parte evidenţierea faptului că implicarea în creşterea riscului de cancer pulmonar cu aproape 20% pentru cei care sunt expuşi fumatului este minusculă în comparaţie cu aparenta creştere cu 500% a riscului în cazul aceleaşi boli asociat cu o dietă bogată în grăsimi saturate, cu 180% în cazul gătirii cu ulei de rapiţă, cu 60% în cazul consumului zilnic de 1-2 pahare de lapte integral sau cu o reducere cu 70% a

Scanned with OKEN Scanner

acestui risc acolo unde se asociază un regim bogat în fructe.

Cum combat aceste concerne rezultatele studiilor ştiinţifice? Pe de o parte se referă la faptul că probabil o parte din fumătorii curenţi şi formali se declară nefumători (existenţa în loturi de ex- fumători) iar pe de altă parte tind să acuze alţi factori cum sunt: prezenţa unor factori necunoscuţi, inhalarea de către un fumător pasiv în condiţii de expunere severă doar a unei ţigări pe zi (niveluri mult prea mici de carcinogeni care nu sunt dăunătoare), raportarea unor expuneri nerealiste şi nepublicarea unor rezultate negative de către cercetători. De aici până la afirmaţia că niveluri mici de expunere sunt benefice pentru că stimulează apărarea organismului, reducând riscul de cancer pulmonar (argument invocat de industria nucleară) a fost un drum scurt. Discreditarea argumentelor ştiinţifice este legată de prevenirea cererilor de plată a daunelor prin justiţie şi a restricţionării zonelor de expunere la fumat pasiv a angajaţilor. La acestea se adaugă sponsorizarea unor cercetări care adesea deturnează rezultatele studiilor sau îşi propun să abordeze o conexiune a fumatului pasiv cu o boală pentru ca la sfârşit să introducă o afirmaţie legată de absenţa riscului de inducere a cancerului. Concluzia pe care trebuie să o tragă cititorul este că argumentele ştiinţifice sunt nesigure şi controversate, conform principiului „îndoiala este produsul nostru".

Costurile fumatului pasiv

Aceste costuri sunt greu de evaluat şi de prevăzut. Riscul este greu de evaluat, el crescând sau diminuând în funcţie de ambianţă, ventilaţie şi prezenţa altor poluanţi.

Se ştie că nefumătorii par a fi extrem de sensibili la substanţele chimice din fumul „second hand". Evaluarea multifactorială a impactului acestora este însă dificilă.

Combaterea fumatului pasiv

"Cea mai directă şi eficientă metodă de a elimina expunerea la fumul de ţigară de la locul de muncă este de **a interzice fumatul la locul de muncă**" (US National Institute for Occupational Safety and Health, 1991).

Deoarece acest efect este cert, în SUA 40 de state au restrâns fumatul în locurile publice şi la locurile de muncă. În Franţa, aşa cum arată Bureau des Affaires Nationales, din cele 36% de organizaţii curente care aveau o politică antifumat, doar 21% luau în considerare o astfel de politică (7).

O altă metodă este cea **profilactică** ce se impune cu precădere la copii şi adolescenţi. Toate măsurile care se aplică pentru prevenirea debutului fumatului activ la adolescenţi se pot aplica şi cand este vorba despre fumatul pasiv, cum ar fi:

– acţiuni educative în care să se introducă mesaje şi despre efectele nocive ale fumatului pasiv, nu numai despre ale celui activ;

– interzicerea fumatului în şcoli şi centre de îngrijire a copiilor;

– înscrierea pe pachetele de ţigări a unor avertismente destinate copiilor.

La acestea trebuie să se adauge **legi** care să protejeze nefumătorul şi să restricţioneze ariile publice de expunere.

Combaterea fumatului pasiv se poate face doar prin înălţarea unui „zid" alcătuit din organizaţii guvernamentale şi nonguvernamentale care să se ocupe în mod regulat de găsirea celor mai adecvate căi de împiedicare a acestui flagel. Un exemplu de organizare este cel din Franţa unde în 2000 s-a alcătuit "Grupul de lucru pentru fumatul pasiv" care şi-a propus următoarele:

– trecerea în revistă a tuturor datelor ştiinţifice din literatură şi verificarea lor ;

– evaluarea cifrelor care prezintă riscul în funcţie de loc şi circumstanţele expunerii;

– estimarea riscului sanitar în ţară;

– identificarea unor acţiuni concrete.

Filtrul personal în citirea unei publicaţii este, în definitiv, tot o măsură profilactică. Dacă se trec în revistă toate publicaţiile, nu puţine la număr, care se referă la fumatul pasiv, vom observa că în 37% dintre acestea nu se consideră că fumatul pasiv dăunează, 74% dintre ele fiind scrise de autori care au conexiuni cu industria tutunului. Un studiu care a luat în considerare toţi factorii care dictează concluzia unui articol ştiinţific în domeniu (64), a ajuns să demaşte că de fapt ce se ascunde în spatele autorului este important pentru cititor. Trecând peste toate aceste speculaţii, filtrul pe care trebuie să-l realizăm în cazul acestei categorii de articole trebuie să ţină cont, în afara valorii şi ţinutei ştiinţifice a articolului, şi de onestitatea autorilor.

Viitorul acestor acţiuni depinde de cadrul legislativ. El va dicta succesul viitoarelor campanii. Duşmanii sunt numeroşi şi puternici dacă ne gândim că între ei se numără concernele de ţigări pentru care toată această luptă înseamnă cifră de afaceri, sau fumătorul care are senzaţia că se atentează la dreptul său democratic de liberă exprimare.

Concluziile sunt clare. Suferinţele nefumătorilor care muncesc împreună cu fumătorii sunt rezultatul inhalării involuntare a fumului de ţigară. Cât timp fumătorul activ este neavizat asupra pericolelor la care se expune pe sine şi pe cei dragi din jur, nu vom avea realizat visul de a vedea o Românie conştientă de pericolele care se ascund şi în spatele fumatului pasiv.

Scanned with OKEN Scanner

Bibliografie

1. American Thoracic Society (medical Section of the American Lung Association) – Cigarette Smoking and Health-Am. J. Respir. Crit. Care med. 1996, 153, 861-865.

2. **Prikle L., Flegal K.M., Bernert J.T.** et al. – Exposure of the US Population environmental Tobacco Smoke-JAMA, 1996, 275, 16, 1233-1240.

3. **Overpeck M.D., Moss A.J.** – Children's exposure to environmental cigarette smoke before and after birth: health of our nation's children, United States 1988. In: Advance.

4. Data From Vital and Health Statistics ,Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 1991: No 202

5. **Jenkins P.L., Phillips T.J., Mullberg E.J.** et al. – Activity patterns of Californians: use and proximity to indoor polluant sources-Atmos Environ.1992, 26A, 2141-2148.

6. Bakoula C.G.,Kafritsa Z.,Kavadias G.D. et al.-Objective passive - smoking indicators and respiratory morbidty in young children-Lancet 1995,346,280-281.

7. **Mihălţan Fl.** – Ce nu ştie fumătorul român? Ed. Medicală 2001, Bucureşti, 97-107.

8. **Glantz S. A., Parmley W.W.** – Passive smoking and heart disease. Mechanism and risk-JAMA 1995, 273, 1047-53.

9. **Baldacci S.** et al. – Non smoker exposed to passive smoking differ from those unexposed in a general population sample of Middle Italy–Eur. Resp. J. 1997, 10, (s25), 331ss.

10. **Hackshaw A.K., Law M.R., Wald N.J.** – The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke-BMJ 1997, 315, 980-988.

11. **Zarizde D.** et al. – Exposure to environmental tobacco smoke and risk of lung cancer in non-smoking women from Moscow-Russia-Int. J. Cancer 1998, 30, 75 (3), 335-8.

12. **Sorahan T., Lancashire R. J., Hulten M. A.** et al. – Childhood cancer and parental use of tobacco: deaths from 1953 to 1955-British Journal of Cancer 1997, 75 (1), 134-38.

13. UK/World: industry growing fast-IATH Bulletin 1998, 77, 6

14. **Tredaniel J.** – Cancers bronchiques environnementaux-tabagisme passif et cancers bronchiques ?-13-e Congres de la Societe de Pneumologie de Langue Francaise-Deauville 1996, 54-56.

15. **Leuenberger P.** et al. -Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms-Crit. Care Med. 1994, 150, 1222-8.

16. **Jindal S.K., Gupta D., Singh A.** – Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke-Chest 1994, 106, 746-749.

17. **Coultas D.B.** – Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update-Thorax 1998, 53, 381-387.

18. US Environmental Protection Agency-Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders.Washington DC.: Office of Research and Development, EPA6 006-90006 F, 1992.

19. **Hirayama T.** – Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer : a study from Japan-BMJ 1981,282,183-185.

20. **Piitulainen E., Tornling G., Eriksson S.** – Environmental correlates of impaired lung function in non-smokers with severe alfa-1-antitrypsin deficiency (PiZZ)-Thorax 1998, 53, 939-943.

21. Passive smoking as a cause of heart disease – J. Am. Coll. Cardiol. 1994, 24, 546-54.

22. **Law M.R., Morris J.K., Wald N.J.** – Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence-BMJ 1997, 315, 973-80.

23. **Steenland K., Thun M., Lally C., Heath C.** – Environmental Tobacco Smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II Cohort-Circulation 1996, 94, 622-628.

24. **Muscat J. E., Wynder E. L.** – Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of heart attack-International journal of Epidemiology 1995, 24, 715-719.

25. INGCAT Statement on passive smoking-IUATLD News Bulletin on Tobacco and Health 1997, 10, 9-19.

26. **Lodrup Carsen K.C., Jaakola J.J.K., Nafstad P.** et al. – In utero exposure to cigarette smoking influence lung function at birth-Eur. Repir. J. 1997, 10, 1774-79.

27. **Stick S. M., Burton P.R., Gurrin L.** et al. – Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants-Lancet 1996, 348, 1060-64.

28. **Filippini G., Farinotti M., Lovicu C.** et al. – Mothers' active and passive smoking during pregnancy and risk of brain tumors in children-Int. J. Cancer 1994, 57, 769-74.

29. **Bense L.** et al. -Smoking habits of pregnant females and the risk of contraction of pulmonary barotrauma in the newborns- Eur. Resp. J. 1996, 9, (s23), 149s.

30. **Hofvendahl E.A.** – Smoking in pregnancy as a risk factor for long-term mortality in the offspring. - Pediatric and Perinatal Epidemiology 1995, 9 (4), 381-90.

31. Maternal passive smoking and children's asthma-IATH Bulletin 1996, 59, 1-2.

32. Beratis N., Panagoulias D., Varvarigou A. – Increased bloods pressure in neonates and infants whose mothers smoked during pregnancy - J. Pediatr. 1996, 128, 806-12.

33. **Kahn A.** et al. – Prenatal exposure to cigarettes in infants with obstructive sleep apneas - Pediatrics 1994, 93, 778-83.

34. **Woodward A. K., Jamrozik K.** – Passive smoking: what are the limits to liberty? The NHMRC releases a new report on health effects of breathing other's smoke-Med. J. Aust. 1996, 164, 260-61.

35. **Adair-Bischoff C.E., Sauve R.S.** – Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children-Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1998, 152 (2), 127-33.

36. **Skolnick E. T.** et al. – Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of adverse respiratory events in children receiving general anesthesia - Anesthesiology1998, 88 (5), 1144-1153.

37. **Lakshmipathy N., Bokesch P.M., Cowan D.E.** et al. – Environmental tobacco smoke: a risk factor for pedriatic laryngospasm-Anesth. Analg. 1996, 82, 724-7.

38. **Bek K.** et al. – The effect of passive smoking on pulmonary functions during childhood - Eur. Resp. J. 1997, 10, (s25), 93s.

39. **Spiropoulos K.** et al. – Exposure to parental smoking and lung, function in adolescents in the relation to smoking habits of the parents-Eur. Resp. J. 1997, 10, (s25), 93s.

40. **Cook D.G., Whincup P.H., Jarvis M.** et al. – Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual,family, and community factors-BMJ 1994, 308, 384-89.

41. **Wang X., Wypij D., Gold D.R.** et al. – A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years-Am.J.Respir.Crit.Care med. 1994,149,1420-25

42. **Smyth A.** et al. – Passive smoking and impaired lung function in cystic fibrosis-Archives of Disease in Childhood 1994, 71, 353-54.

43. Passive smoking-IATH factsheet 1992, 6.

Scanned with OKEN Scanner

44. **Cook D. G., Strachan D. P.** – Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children-Thorax 1997, 52 (12), 1081-94.

45. **Souseth V., Kongerud J., Boe J.** – Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children-Chest 1995, 107, 389-94.

46. **Martinez F.D., Antognoni G., Macri F.** et al. – parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine year old children-Am. Rev. Respir. Dis. 1988, 138, 518-523.

47. **Sheikh S., Goldsmith L.J., Howell L.** et al.-Comparison of lung function in infants exposed to maternal smoking and in infants with a family history of asthma-Chest 1999, 116, 52-58.

48. **Wjst M, Heinrich J., Liu P.** et al. – Indoor factors and IgE levels in children-Allergy 1994, 49, 766-771.

49. **Sayers N. M., Drucker D. B., Telford D. R** et al. – Effects of nicotine on bacterial toxins associated with cot death. Archives of Disease in Childhood –1995, 73 (6), 549-51.

50. **Shabib S. M., Cutz E., Sherman P. M.** – Passive smoking is a risk factor for esophagitis in children-J. Pediatr. 1995, 127 (3), 435-7.

51. **Fergusson D. M., Horwood L. J., Lynskey M. T.** – Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood-Pediatrics 1993, 92 (6), 815-22.

52. **Morley R.** et al. – Maternal smoking and blood pressure in 7, 5 to 8 year old offspring-Arch. Dis. Child. 1995, 72 (2), 120-4.

53. **Doyle L.W.,Ford G.W.,Olinsky A.** et al. – Passive smoking and respiratory function in very low birthweigh children-MJA 1996, 164, 266-69.

54. **Lam T. H.** et al. – Respiratory symptoms due to active and passive smoking in junior secondary school students in Hong Kong-Int. J. Epidemiol. 1998, 27 (1), 41-8.

55. **Witorsch P.** – Effects of environmental tobacco smoke exposure on pulmonary function and respiratory health in adults: update 1997-Indoor and Built Environmenst 1998, 7, 1, 4-17.

56. **Berglund D.J., Abbey D.A., Lebowitz** et al. – Respiratory symptoms and pulmonary function in an elderly nonsmoking population-Chest 1999, 115, 49-59.

57. **Smith D.G., Phillips A.** – Passive smoking and health: should we believe Philip Morris's „experts"? - BMJ 1996, 313, 929-33.

58. **Cunningham J., Dockery D.W., Gold D.R.** et al. – Racial differences in the association between maternal smoking during pregnancy and lung function in children - Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995, 152, 565-9.

59. **Knight J.M., Eliopoulos C. Klein J.** et al. – Passive smoking in children. Racial differences in systemic exposure to cotinine by hair and urine analysis-Chest 1996, 109, 446-50.

60. **Eisner M. D.** et al. – Bartenders' respiratory health after establishment of smoke-free bars and taverns-JAMA 1998, 280, 1909-14.

61. **Schneider J.M., Capolaghi B., Briancon S.** et al. – Le tabagisme passif de l'enfant. Son depistage par le dosage de la cotinine urinaire - Arch. Fr. Pediatr. 1993, 50, 567-71.

62. **Thompson S.G., Stone R., Nanchahal K.** et al. – Relation of urinary cotinine concentrations to cigartte smoking and to exposure to other peoples smoke-Thorax 1990,45,356-361

63. **Nafstadt P.** – Comparison of three methods for estimating environmental tobacco smoke exposure among children aged between 12 and 36 months - Internat J. Epidem. 1995, 24, 1, 88-94.

64. **Barnes D.E., Bero L.A.** – Whz review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions - JAMA 1998, 279, 19, 1566-70.

65. "Health effects of exposure to environmental tobacco smoke", The Report of the California Environmental Protection Agency, 1999

Scanned with OKEN Scanner

Răspuns la întrebarea de la pagina 265

Examenul CT (Fig.3) este diagnostic. Ea evidenţiază la nivelul lobului superior drept o imagine cavitară şi un aspect de pneumopatie secundară (bronhogramă aeriană) iar la nivelul lobului superior şi inferior stâng formaţiuni chistice la nivelul cărora se putea identifica prezenţa unei membrane.

Diagnosticul: Hidatidoză pulmonară; chist hidatic drept evacuat cu o pneumopatie secundară; chiste hidatice gigante.

Din punct de vedere terapeutic se puneau două probleme. Pe de o parte, având în vedere creşterea rapidă a formaţiunilor din stânga se impunea o intervenţie chirurgicală urgentă (în susţinerea acestei atitudini venea şi evacuarea chistului drept). Pacientul a afirmat (la reluarea anamnezei) că a evacuat o serie de membrane în urmă cu 2 săptămâni. Pe de altă parte s-a început tratamentul cu Albendazol cu o zi înainte de intervenţia chirurgicală. Operaţia a permis eliberarea chistului unic gigant din lobul inferior stâng dar extragerea după decomprimarea sa din torace a pus probleme datorită dimensiunii foarte mari a acestui chist faldurat care dădea impresia prezenţei a două chisturi. S-a făcut capitonarea cavităţii reziduale (Fig.4). Evoluţie postoperatorie foarte bună. În continuare se va urma tratamentul antiparazitar iar în funcţie de evoluţie se va face un nou bilanţ în vederea unei noi posibile intervenţii chirurgicale pe partea dreaptă.

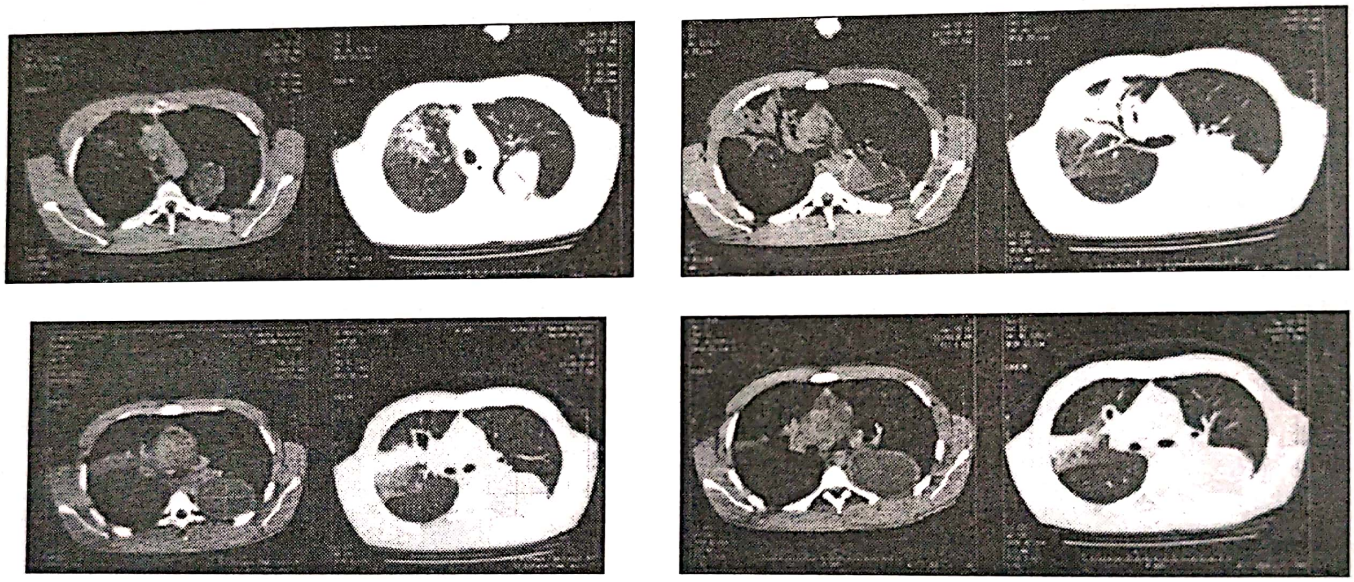


Fig. 3. Examenul CT-aspecte sugestive pentru chiste hidatice (unul este evacuat şi acompaniat de o pneumopatie reacţională)

Fig. 4. Examenul radiografic la 2 zile de la operaţie (detaliu plămân stâng)

Scanned with OKEN Scanner

DIN ACTIVITATEA SRP

S-a făcut primul pas în introducerea programului GOLD în România

FL. MIHĂLŢAN[1]

În organizarea Societăţii Române de Pneumologie şi a Clinicii de Pneumologie din Iaşi a avut loc pe 27 octombrie 2001 la Centrul de Conferinţe Net lansarea programului GOLD în ţara noastră. Titlul acestei conferinţe a fost: "Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) - O introducere în programul GOLD".

Proiectul GOLD, tradus în limba română, presupune nu doar lansarea acestui program dar şi o serie de acţiuni concertate care vor aduce o familiarizare a medicilor din România cu noile strategii terapeutice.

La lansarea acestui program au participat cei mai cunoscuţi experţi din clinicile universitare din ţară care au avut un schimb interesant de opinii pe marginea dezvoltării acestui proiect.

Prof. P. Stoicescu a trecut în revistă diagnosticul pozitiv şi diferenţial din BPOC relevând dificultăţile de diagnostic pe care le întâmpină practicianul în faţa unei boli obstructive, mijloacele investigaţionale cu avantajele şi limitele lor şi paşii viitori care trebuie urmaţi pentru a defini o afecţiune complexă cu multiple implicaţii.

Prof. M. Bogdan a abordat un capitol la fel de important şi anume tratamentul exacerbărilor. Cu această ocazie s-au definit criteriile care trebuie să funcţioneze pentru a permite spitalizarea pacienţilor sau tratamentul lor în ambulator. S-a insistat asupra depistării şi eliminării cauzelor de exacerbare.

După o conturare a cadrului general s-a trecut la clasele terapeutice care pot fi utilizate cu succes în această afecţiune.

Aşa cum era normal mai întâi s-a făcut o abordare a tratamentului pe termen lung al BPOC-ului de către prof. G. Ungureanu care a arătat că noua clasificare şi stadializare a acestei boli din GOLD are o serie de avantaje în ceea ce priveşte ajustarea liniilor terapeutice în funcţie de severitatea bolii. Ulterior a venit rândul analizării progreselor în ceea ce priveşte beta 2 mimeticele remarcându-se o serie de studii care demonstrează sau sunt în curs de a evidenţia rolul şi locul beta 2 adrenergicelor în administrare de lungă durată, în ameliorarea calităţii vieţii. O altă serie de prezentări a avut darul de a reînnoi mesajul legat de locul pe care-l ocupă anticolinergicele şi asocierile cu beta 2 adrenergice de scurtă durată dar şi locul antibioterapiei în controlul exacerbărilor.

Prof. Voicu Tudorache a abordat în mod original corticoizii inhalatori, o clasă de medicamente care încep să-şi facă loc şi în schemele terapeutice ale BPOC. El a punctat o serie de avantaje legate de calitatea vieţii, diminuarea numărului de exacerbări dar a evidenţiat şi o serie de neajunsuri ca de exemplu: lipsa influenţei asupra declinului VEMS.

Din lista lungă de prezentări nu putea să lipsească o analiză pertinentă a relaţiei fumat - BPOC. Din păcate nici o altă afecţiune nu este atât de ancorată din punct de vedere morbiditate şi mortalitate de evoluţia pandemiei fumatului. Plecând de la acest element Dr. Antigona Trofor a făcut câteva recomandări care se impun când trebuie să se acorde o consultaţie antifumat.

Nu putea să lipsească din lista lungă a variantelor terapeutice al căror impact a fost verificat de-a lungul anilor nici folosirea unor metode asociate invazive sau non-invazive ca şi aplicarea ultimelor tehnici chirurgicale. Interesante au fost lucrările:

- "Oxigenoterapia, nutriţia şi ventilaţia mecanică în tratamentul BPOC";
- "Tratamentul refluxului gastro-esofagian la pacienţii cu BPOC";
- "Chirurgia de reducere a volumului pulmonar";
- "Transplantul pulmonar la pacienţii cu BPOC";
- "Reabilitarea pulmonară";
- "Explorarea funcţională la pacienţii cu BPOC".

Această conferinţă de lansare a programului GOLD a fost un succes. Dar drumul spre realizarea acestuia este de abia la început. Aşa cum s-a arătat şi cu ocazia altor reuniuni internaţionale succesul depinde de foarte multe elemente, de la modul cum este realizată aderenţa medicului de familie, cel care vede şi de multe ori are în grijă primul bolnavul, până la o serie de particularităţi naţionale care pot să influenţeze succesul implementării lui.

Având în vedere că la ora actuală este cel mai modern şi recent consens, cred că este un câştig pentru ţara noastră faptul că el devine cunoscut şi la noi iar medicii specialişti şi de familie trebuie să înţeleagă că un răspuns standardizat la o boală cronică are multiple avantaje atât pentru medicul curant cât şi pentru pacient.

[1] Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

Simpozion consacrat actualităţilor în patologia pleurală

CR. DIDILESCU[1]

La 16 Noiembrie 2001 în staţiunea balneară Moneasa (jud. Arad) s-a desfăşurat în organizarea filialei judeţene a Societăţii Române de Pneumologie Arad simpozionul **„Actualităţi în patologia pleurală"**. Manifestarea ştiinţifică s-a bucurat de o participare remarcabilă, de la care nu au lipsit reprezentanţii a 4 clinici universitare de pneumoftiziologie (Bucureşti, Timişoara, Cluj şi Craiova), numeroşi pneumologi şi chirurgi toracici din unităţi de profil, medici bacteriologi ş.a.

Alegerea temei nu a fost întâmplătoare, pleureziile regrupând sub acest termen toate epanşamentele lichidiene ale cavităţii pleurale, de fapt un sindrom care impune căutarea unei etiologii. Progresele realizate în domeniul explorării instrumentale a pleurei a creat un cadru nou în modul de a înţelege investigaţia clinică care să conducă la diagnostice etiologice şi tratamente ţintite pentru recuperarea bolnavului. În sensul celor de mai sus, o serie de comunicări referitoare la eşafodarea diagnosticului etiologic al pleureziilor precum „Rezultatele utilizării puncţiei bioptice pleurale în diagnosticul pleureziei" (Prof. Dr. I. P. Stoicescu şi col. – Bucureşti), „Diagnosticul citologic primar în pleureziile metastatice" (Dana Cristina Olar – Arad) precum şi „Consideraţii privind toracoscopia ca metodă de diagnostic şi tratament în pleurezii" (N. Galie şi col. – Bucureşti) au constituit adevărate „puneri la punct" în domeniu.

După cum „Experienţa noastră în procedeul talcajului pleural" (Prof. Dr. M. A. Bogdan şi col. – Bucureşti) şi „Experienţa noastră în tratamentul chirurgical al pneumotoraxului spontan. Toracotomie axilară minimă" (H. Al. Jabory şi col. – Timişoara) au recomandat atitudini terapeutice menite să asigure reexpansionarea plămânului şi evitarea recidivelor într-o serie de cazuri cu „nuanţe" clinice.

După un intermezzo binevenit din punct de vedere al dilemelor diagnostice ale pleureziilor, ce a aparţinut colectivului condus de Prof. Dr. V. Tudorache (Timişoara) au fost parcurse şi dezbătute în continuare – tot la un nivel ridicat de competenţă – clinica, diagnosticul şi tratamentul empiemelor pleurale, clinica mezoteliomului pleural, urmărirea la distanţă a riscului ftiziogen al pleureziilor ş.a.

Se poate spune, pe bună dreptate, că dezideratul fundamentării diagnosticului etiologic pe criterii de certitudine a dus la o abordare mai intervenţionistă a patologiei pleurale.

O culoare aparte a dat-o părţii a II-a a reuniunii, „Interferenţe pneumologice – chirurgie toracică, probleme actuale de practică medicală", un număr de comunicări foarte interesante, reflectând paleta largă de abord şi de eficienţă a unor colective de chirurgie toracică. Câteva exemple: „Adenom tiroidian endo-traheal. Film video. Cură chirurgicală" (I. Cordoş şi col. – Bucureşti), „Particularităţi în rezolvarea medico-chirurgicală a unui caz de tumoră traheală" (N. Galie şi col. – Bucureşti), „Procedeu prin etalare pentru tratamentul chistului hidatic pulmonar" (H. Al. Jobory şi col. – Timişoara).

Un cuvânt special organizării fără cusur a simpozionului (Dr. Dana Cristina Olar – preşedintele filialei judeţene a SRP), pentru cei mai mulţi existând regretul că totdeauna, ce este frumos parcă trece prea repede...

[1] Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

ACTUALITĂȚI, CRONICI, RECENZII

Ce nu ştie fumătorul român

GEORGE PETRESCU[1]

În ultima jumătate de secol, îndeosebi după studiul atât de concludent asupra sănătăţii a 40.000 medici (fumători şi nefumători – UK, Doll şi Peto, 1951-1954), tabagismul se concentrează tot mai mult ca o problemă de sănătate publică majoră. Căci fumatul ucide anual peste 3 milioane de pământeni, prognoza mortalităţii fiind de-a dreptul deprimantă – 10 milioane în 2020... Inclusiv în România cu cei 30.000 morţi/an prin cauze atribuabile acestei deprinderi. Forţe de prevenţie, tot mai organizate interdisciplinar (administraţie de stat, medicină şi numeroase specialităţi adiacente) îşi unesc eforturile în căutarea eficienţei împotriva acestui flagel.

Scrierile apărute până acum la noi în acest domeniu au vizat variate aspecte limitate, exceptând câteva mici monografii mult depăşite de noianul de informaţii atât de sinistre privind dinamica acestei pandemii.

Cartea colegului Dr. Fl. D. Mihălţan care îşi propune să-l facă pe fiecare fumător (român dar şi de altă etnie) apt de a pătrunde esenţa fenomenului deprinderii fumatului, sclavia pe care acesta o impune fumătorului, ce se extinde la o treime din populaţia terestră cuprinsă de acest „viciu", oferind cu o trudnică insistenţă mijloacele de descătuşare din nemiloasa-i ursită...

Rod al unei documentaţii exhaustive şi pornind, chiar de la frontispiciu, sub iradierea înţelepciunii unor titani, dintre care şi Balzac („tutunul distruge trupul, atacă inteligenţa şi zăpăceşte popoarele"), autorul tratează sistematic, după o scurtă introducere, sferele subiectului ales, atât de spinos (şi de copios în negativitatea sa) începând cu istoricul fumatului, răspândirea pe continent, inclusiv în România şi la scară globală, definind cu stricteţe noţiunile abordate.

De o mare valoare documentară, prin posibilităţile de comparaţie oferite şi din care se degajă procente ce caracterizează seriosul educaţiei şi forţa ispitei atâtor „ţări şi neamuri", sunt datele de incidenţă/prevalenţă a acestei suferinţe cu mortalitatea consecutivă, diferenţiată pe majoritatea meridianelor, inclusiv la noi, unde numărul fumătorilor se află într-o impetuoasă creştere.

Fumul de ţigară, după tipuri de produse tabagice, cu componentele sale nocive, influenţa lor nefastă asupra organismului uman, atât în cazul fumătorului activ, cât şi al „pasivilor" din preajmă, sunt expuse pe baza unor observaţii ştiinţifice alarmante, indubitabile şi definitiv încheiate. Rând pe rând, întreg cortegiul maladiilor atribuabile gestului tabagic sunt redate pe organe, aparate şi sisteme (inclusiv interferenţa cu alte substanţe medicamentoase), între care căile respiratorii superioare continuate de cele traheo-bronho-pulmonare, reprezintă poarta de pătrundere a miilor de substanţe, străine de biologia umană, spre restul ţesuturilor nobile, „afumate" de la 7 secunde după inhalare, până la ultima celulă din miocard, vase sanghine, tub digestiv, tract urinar, creier...

Dificila problemă a sevrajului tabagic, auto-impus sau asistat, cu cele mai diverse proceduri, (inclusiv terapia nicotinică de substituţie, dintre toate cea mai simplă privind auto-sistarea promptă şi raţională a gestului), este abordată în toată complexitatea dominată adeseori de nicotino-dependenţă, atât de greu surmontabilă pentru cei în cauză.

În sfârşit, profilaxia fumatului cu întregul său arsenal de mijloace, începând de la educaţia antitabagică din prima vârstă şi măsurile socio-economice şi administrative vizând temperarea consumului de tutun, deşi dimensional apare ca o picătură în oceanul presiunii companiilor şi pasiunii celor deprinşi, se bucură de o majoră luare în considerare, apărând ca unica licărire de speranţă şi optimism în controlul pe termen lung al acestui devastator fenomen.

Nivelul elevat al abordării materiei conferă volumului valoarea unui document informativ mai ales pentru publicul avizat, care la rându-i avizează în continuare, cât şi a unui instrument de lucru pentru întregul corp medical, studenţi în medicină şi personalul mediu în activitatea lor de buni sfătuitori ai tuturor interlocutorilor şi în toate ocaziile.

Ultimele pagini sunt rezervate prezentării ONG „Aer Pur" – preşedinte Ing. Cornel Radu Loghin, care a avut posibilitatea şi bunăvoinţa de a sponsoriza această apariţie (12 capitole, 188 de pagini, 796 menţiuni bibliografice, 10 tabele şi figuri în text, Editura Medicală, Bucureşti, 2001).

[1] Preşedinteele Ligii contra fumatului.

Scanned with OKEN Scanner

Pneumologia vol. L, nr. 4, 2001

A 32-a Conferinţă Mondială asupra Sănătăţii Plămânului a Uniunii Internaţionale Împotriva Tuberculozei şi Bolilor Pulmonare (IUATLD), Paris, 1-4 Noiembrie 2001

CR. DIDILESCU[1], MILENA MAN[2]

În zilele de 1-4 Noiembrie a.c. a avut loc la Palais de Congrés din Paris, „A 32-a Conferinţă Mondială asupra Sănătăţii Plămânului" a IUATLD (Uniunea Internaţională Împotriva Tuberculozei şi Bolilor Pulmonare).

Fără a fi vorba de o participare exorbitantă, se poate spune că, în mare, a fost reprezentat întreg mapamondul.

Programul ştiinţific al acestei conferinţe a cuprins numeroase probleme fiind abordate nu numai tuberculoza şi *"tobacco control"* dar şi astmul, sănătatea plămânului copilului şi alte boli pulmonare.

Problema MDR-TB (tuberculoza cu germeni polichimiorezistenţi, aceasta însemnând cel puţin la Hidrazidă + Rifampicină) constituie una din preocupările importante ale IUATLD şi OMS. Acestea, împreună cu partenerii naţionali, urmăresc îndeplinirea obiectivelor "Proiectului global de Supraveghere a Rezistenţei la Medicamentele Antituberculoase", concluzia momentului fiind că problema a început să fie mai bine cunoscută.

"Urgenţa" MDR-TB constă în aceea că ea ameninţă succesul tratamentului pacienţilor infectaţi cu aceste organisme. Deşi există medicamente antituberculoase de linia a II-a, utilizarea acestora în tratamentul fiecărui pacient se loveşte de lipsa metodelor acceptate internaţional şi standardizate de apreciere a susceptibilităţii sensibilităţii microorganismelor la aceste medicamente.

Un important simpozion a fost consacrat "Alianţei globale pentru dezvoltarea medicamentelor".

Obiectivele acestuia au privit:

a) necesitatea unor noi medicamente antituberculoase;
b) utilizarea progreselor recente din bio-tehnologie în vederea descoperirii de noi clase de medicamente antituberculoase;
c) cunoaşterea medicamentelor şi a claselor de medicamente active împotriva tuberculozei;
d) informaţiile rezultate din utilizarea metodologiei IUATLD *(clinical trials)* de evaluare a regimurilor de tratament antituberculos de 8 luni;
e) markerii noi ai activităţii medicamentelor antituberculoase care pot creşte eficacitatea trialurilor clinice în tuberculoză;
f) noile informaţii asupra costurilor dezvoltării farmaco-economiei medicaţiei antituberculoase şi a vânzărilor întregii pieţe a acestor medicamente.

Testarea sensibilităţii *Mycobacterium tuberculosis* la antituberculoasele de linia a II-a sau mai noi din mai multe ţări din America de Sud, Africa, Asia şi Europa constituie, de asemenea, un aspect de interes major în momentul de faţă. În general, rezistenţa la anti-tuberculoasele menţionate este semnificativ mai joasă printre pacienţii non MDR-TB comparativ cu cei MDR-TB. Cea mai frecventă rezistenţă a fost desemnată la Kanamicină şi anume la 46.7% din pacienţii cu MDR-TB din Georgia. La 11.5% din pacienţii cu MDR-TB trataţi în Armenia s-a constatat rezistenţă la Ofloxacină. Alegerea medicamentelor de linia a II-a şi folosirea acestora în regimuri standardizate de tratament trebuie să fie bazată pe rezultatele anchetelor de supraveghere a evoluţiei fenomenului rezistenţei.

Problema tuberculozei la imigranţi solicită o supraveghere epidemiologică riguroasă, datele fiind în acest sens incontestabile. Un interesant exemplu îl oferă o comunicare privind incidenţa cumulativă (la 100.000) a tuberculozei şi MDR printre imigranţii fostei Uniuni Sovietice din Israel, pe republici, în intervalul 1990-1998 (Tabelul I).

Interesante apar şi „ţintele" supravegherii epidemiologice în unele ţări dezvoltate. În acest sens, în Suedia spre exemplu, există o incidenţă a cazurilor noi de 6‰ pe an.

Diagnosticul de tuberculoză se întâlneşte cel mai adesea în rândul persoanelor născute în străinătate, rata de

[1] Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti.
[2] Spitalul Clinic de Pneumoftiziologie, Cluj-Napoca

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul I

REPUBLICA	TB (‰)	MDR (‰)
Lituania	110.5	0
Letonia	75.4	0
Estonia	97.4	0
Georgia	204.2	18.6
Azerbaidjan	194.4	22.0
Kazahstan	170.6	22.8
Tadjikistan	59.0	0
Armenia	0	0
Uzbekistan	113.8	4.6
Kirghizistan	116.8	29.2
Turkmenistan	0	0
Belarus	76.2	3.6
Ukraina	91.6	7.7
Moldova	87.2	5.0
Federaţia Rusă	129.1	16.2
Total	**108.3**	**10.1**

fatalitate fiind de 10% iar cea de vindecare definitivă de 77%.

Problema tuberculozei în mediile încarcerate, căreia de asemenea, i s-a acordat un spaţiu important, nu poate fi disociată de drepturile omului; cazurile din penitenciare trebuie să fie raportate la Programul Naţional de Tuberculoză iar măsurile care se aplică în aceste medii, în care tuberculoza este de 100 de ori mai multă decât în comunitatea generală, trebuie să fie prevăzute în Program (inclusiv extinderea strategiei DOTS în rândul populaţiei încarcerate). Ilustrativă în acest sens a fost o comunicare realizată în cooperare de autori ruşi şi americani, ce trec în revistă situaţia din sistemul penitenciar din 5 regiuni ale Federaţiei Ruse (Tabelul II).

De egală atenţie s-a bucurat raportarea peste tot în lume a creşterii rezistenţei antimicrobiene *in vitro* a bacteriilor obişnuite care determină pneumonia cum ar fi: *S. pneumoniae* şi *H. influenzae*.

Utilizarea în cantităţi mari a antibioticelor ca şi neglijenţele în tratamentul pneumoniilor contribuie la instalarea rezistenţei antimicrobiene. De asemenea, răspunsul clinic la tratamentul pneumoniei nu este corelat cu rezultatele sensibilităţii *in vitro* a bacteriei. Impactul rezistenţei antimicrobiene în patologia comună a copilului constituie în momentul de faţă o preocupantă a OMS (Departamentul Sănătăţii şi Dezvoltării Copilului şi Adolescentului). Rezultatele studiilor asupra copiilor cu pneumonie vor fi făcute publice în cursul acestui an.

Se insistă pe iniţiativa Şcolii de Astm care prin programul adoptat a dus la o marcată scădere a greşelilor în camera de gardă şi la o creştere surprinzătoare a cunoştinţelor despre managementul astmului în rândul asistentelor medicale, a bolnavilor de astm şi a familiilor lor.

În ceea ce priveşte **fumatul**, problema principală în discuţie a vizat fumatul în unităţile sanitare, atât la personalul sanitar cât şi printre bolnavi, aceştia din urmă internaţi de fapt ca urmare a consecinţelor „consumului de tutun". Câteva exemple: la Spitalul Dos de Mayo din Lima (Peru) – 20% din medici fumează iar 26% au fost fumători; la Institutul Cancerului din Lisabona (Portugalia) un procent de 24% din pacienţi fumau în momentul anchetei iar 22% erau foşti fumători ş.a.m.d. Din păcate exemplul personal (al medicilor şi al restului salariaţilor sanitari) se lasă aşteptat nu numai la noi ci şi în multe alte ţări, chiar dacă majoritatea acestora sunt în curs de dezvoltare ...

Participarea românească (din Bucureşti, Cluj, Târgu-Mureş, Constanţa, Oradea şi Mediaş) exprimată prin 10 comunicări axate cu precădere pe una din principalele probleme de sănătate publică din ţara noastră – **tuberculoza** – au fost primite cu interes şi apreciate elogios de specialiştii în domeniu prezenţi la reuniune.

Cu prilejul Conferinţei de la Paris, conducerea Societăţii Române de Pneumologie (preşedinte Prof. Dr. Miron Bogdan) a avut câteva runde de convorbiri cu conducerea IUATLD în vederea definitivării unor probleme de ordin organizatoric-financiar şi ştiinţific legate de cel de al 2-lea Congres al IUATLD – Regiunea Europa, ce va avea loc la Bucureşti anul viitor între 17-20 aprilie.

Tabelul II

REGIUNE	INCIDENŢĂ (‰)	MORTALITATEA (‰)	CAZURI ACTIVE TBC	CAZURI NOI ÎN ANUL 2000
Saratov	2800	167	1308	485
Tomsk	2980	130	1144	285
N.Novgorod	4547	398	2196	1351
Irkutsk	4090	518	2315	1755
Tatarstan	2751	320	1329	599

Scanned with OKEN Scanner

Bronhopatia cronică obstructivă din nou în atenţia specialiştilor
– Kos 14–17 noiembrie 2001 –

FL. MIHĂLŢAN[1]

În ultimii ani există o preocupare permanentă legată de modul de ierarhizare a acţiunilor terapeutice în faţa unei maladii care pune destule probleme atât medicilor de familie cât şi specialiştilor. Poate de aceea nu întâmplător a fost ales oraşul Kos, locul în care s-a născut Hipocrate, pentru întâlnirea a 900 de experţi din 50 de ţări în dorinţa de a se reanaliza şi elabora un mod de reacţie adecvat ştiinţific în faţa unei boli incomode atât pentru pacient cât şi pentru medic.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPCO) a fost şi este permanent o problemă majoră de sănătate pentru lumea întreagă. Ea induce, aşa cum arăta prof. N. Siafakas, o suferinţă pe perioade lungi de timp, decese premature datorită ei sau complicaţiilor pe care le induce. Este boala claselor sociale inferioare, este influenţată puternic de fumat şi este adesea diagnosticată clinic la subiecţii peste 50 de ani, aflaţi la sfârşitul perioadei productive a vieţii.

Din punct de vedere medical aduce o blocare a paturilor de spital cu pacienţi a căror calitate a vieţii este serios prejudiciată. BPOC-ul este a 4-a cauză de morbiditate şi mortalitate în SUA iar costurile directe şi indirecte ocupă o parte importantă din investiţiile serviciilor medicale de asigurări de stat sau private. Astfel s-a observat că 68% din costuri sunt pentru pacientul spitalizat şi doar forma uşoară a bolii costă din punct de vedere achiziţii de medicamente 1681 $ per an. Din acest motiv intervenţiile de reducere a spitalizărilor sunt cele care au cea mai mare influenţă asupra costurilor de tratament a bolii, ele reducând în mod indirect exacerbările BPOC.

La acest curs internaţional s-au trecut în revistă diferenţele dintre astmul bronşic şi BPOC care sunt pe trei linii:

- membrana bazală reticulară în BPOC nu este îngroşată şi există un număr mai mare de limfocite CD8, macrofage şi neutrofile;
- bronşiolita cu prezenţa de macrofage pigmentate este o leziune precoce în BPOC;
- există o deteriorare cronică a fluxului aerian şi o pierdere de recul elastic şi destrucţie cronică de acini la bolnavii emfizemtoşi.

Toate aceste considerente au antrenat apariţia unor consensuri care au fost comparate şi intersectate la acest curs de către Z. Fukuchi care a demonstrat că doar proiectul GOLD recunoaşte importanţa unor cercetări viitoare în BPOC.

Din păcate, aşa cum menţiona şi M. Rudol, realitatea în terapia BPOC diferă şi variază în funcţie de conceptul bazal de înţelegere, de către pneumologi, de politica de cuvertură a asigurărilor sociale, de spectrul cultural şi o serie de strategii de piaţă. Etapele pe care trebuie să le parcurgă un pneumolog în condiţiile în cazul în care se confruntă cu o astfel de afecţiune sunt după W. Bailey în număr de 4:

– diagnosticul şi monitorizarea bolii;
– reducerea factorilor de risc;
– supravegherea unui BPOC stabil;
– terapia exacerbării.

Deşi în Grecia Antică nu s-au recunoscut iniţial valenţele terapeutice ale Atropei Beladonna, ea fiind utilizată iniţial ca otravă iar ulterior ca anestezic, în cursul schimburilor de informaţii cu alte culturi lucrurile au evoluat, această „saga" a evoluţiei încheindu-se aşa cum arăta şi prof. I. Ziment cu izolarea Atropinei din plantă în 1831, introducerea ipratropiumului în 1968 şi lansarea în zilele noastre a tiotropiumului.

Structurat pe foarte multe capitole, acest curs s-a bucurat de participarea unor personalităţi remarcabile dintre care amintim: Prof. P. Calverley, P. Barnes, B. Celli etc.

Dintre prezentări am mai remarcat modul în care s-au conturat bazele farmacologice ale BPOC în rapoarte ca:

– Tonusul căilor aeriene respiratorii şi bronhodilatatoarele;
– Care este orizontul terapiei în BPOC?

Nu au lipsit nici abordările moderne ale instrumentelor de diagnostic realizate cu ocazia unor expuneri ca:

– Dispneea: o acuză a pacientului;
– Exacerbarea de BPOC: reducerea cheltuielilor;
– Intoleranţa la efort;
– Starea sănătăţii: impactul asupra calităţii vieţii;

şi nici treceri în revistă ale unor noi medicamente dintre care cel care s-a bucurat de o atenţie deosebită din partea participanţilor a fost Spiriva (Tiotropium) al cărui rol în terapia BPOC a fost conturat şi cu ocazia acestei întâlniri la nivel înalt a experţilor.

Reuniunea a fost o reuşită prin modul în care a clarificat o parte din conurile de umbră existente încă în diagnosticul, monitorizarea şi terapia unei boli ca BPOC care adesea rămâne încă şi în acest secol subdiagnosticată.

[1] Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta", Bucureşti.

Scanned with OKEN Scanner

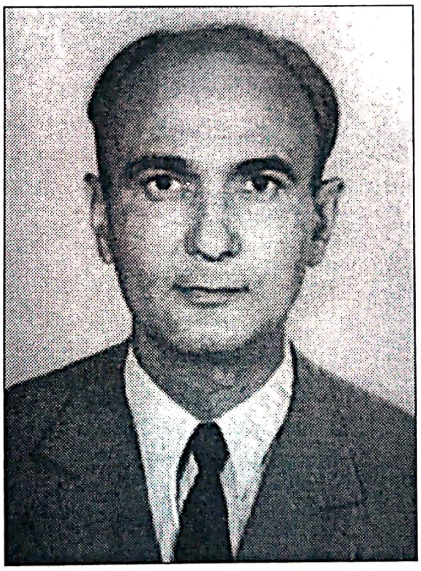
IN MEMORIAM

Conferenţiar Dr. Dorin Cioflec

VOICU TUDORACHE[1]

S-a născut în perioada de graţie prin care trecea România după Unirea din 1918, la Timişoara în 9 iulie 1924. Părinţii – Victor şi Victoria (n. Diaconescu) Cioflec au venit din părţile Braşovului, respectiv ale Craiovei, aici în 1919, când administraţia românească avea nevoie de intelectuali pentru instituţiile statului român. Tatăl era jurist, studiase la Iaşi, iar mama absolvise în 1916 Facultatea de Fizico-Chimie la Bucureşti.

A urmat cursurile claselor primare, gimnaziale şi liceale la Timişoara; a absolvit colegiul Naţional C.D. Loga de aici, dar a urmat cursurile Facultăţii de Medicină din Cluj în refugiu la Sibiu, apoi la Cluj, de unde s-a transferat la Timişoara după mişcările studenţeşti de la Cluj. A făcut parte din Organizaţia de tineret a PNŢ. S-a căsătorit în 1948 cu Maria Moldovan cu care a avut, crescut şi educat doi copii: Doina (actual medic psihiatru în Germania) şi Virgil (actual, consultant economic în SUA).



După absolvire a funcţionat ca medic consultant ftiziolog la Spitalul de Adulţi din Lugoj apoi, din 1952, îl găsim tot ca medic consultant ftiziolog la Spitalul Clinic Nr. 4 "V. Babeş" din Timişoara, unde a funcţionat până la pensionarea sa din 1989. A parcurs următoarele trepte de perfecţionare: medic specialist (aprilie 1959), doctor în medicină (1970, având ca temă Posibilităţi de stadializare a insuficienţelor respiratorii pneumogene la bolnavii de tuberculoză pulmonară prin coroborarea valorilor ventilometriei cu datele oximetrice) şi medic primar prin echivalarea titlului de doctor în medicină; medic primar şef al secţiei de pneumoftiziologie a Spitalului Nr. 4 din Timişoara. 1977 este anul în care devine şi şef de lucrări la Institutul de Medicină din Timişoara. Este pensionat ca şi conferenţiar în 1989 la 65 de ani, însă reîncadrat (plata cu ora) până în septembrie 1992, dat fiind activitatea profesional-ştiinţifică recunoscută a Domniei Sale.

Spicuind câteva din realizările Domniei Sale, amintim înfiinţarea, organizarea şi conducerea laboratorului de explorări funcţionale. Ani de zile a fost preocupat şi a imaginat o metodă originală de cercetare a permeabilităţii spaţiului subarahnoidian. Concomitent a reuşit să înfiinţeze un Centru de tratament regional al bolnavilor de meningo-encefalită tuberculoasă. De asemenea, a organizat şi un centru de postcură (la Poiana Mare) a acestor bolnavi aflaţi în convalescenţă.

A fost preşedintele Secţiei de Ftiziologie a Filialei USSM Timiş. A făcut parte din Colegiul de redacţie a revistei Pneumoftiziologia, editată de Uniunea Societăţilor de Ştiinţe Medicale din România.

Ani de zile a răspuns de împlinirea nenumăratelor sarcini care i-au revenit ca medic primar şef de secţie şi medic ftiziolog coordonator al activităţii antituberculoase atât în judeţul Timiş cât şi în judeţele Arad, Hunedoara şi Caraş-Severin.

Pe linie didactică, începând cu anul 1977 a susţinut cursurile de ftiziologie atât la Facultatea de Medicină Generală cât şi la Pediatrie, Stomatologie, timp în care a condus 40 de lucrări de diplomă.

Activitatea publicistică s-a concretizat în publicarea a 54 de lucrări din cele 187 comunicate. De asemenea, a contribuit ca şi coautor la redactarea capitolului "Boli ale aparatului respirator" din cadrul volumului de Medicină

[1] Clinica de Pneumologie, Facultatea de Medicină Timişoara.

Scanned with OKEN Scanner

Internă, scos sub egida Institutului de Medicină din Timişoara.

Ca o recunoaştere a activităţii desfăşurate, a fost membru al Societăţii Europene de Fiziopatologie Respiratorie şi de asemenea a activat în Maroc (1973-1976) ca şi coordonator al activităţii de asistenţă medicală de specialitate în zona Rabatului.

A muncit cu dăruire şi neînfricare, deşi tuberculoza i-a subminat de 3 ori sănătatea, atrăgându-i în final şi moartea.

Cei care l-au cunoscut au avut privilegiul de a recunoaşte în el mai mult decât o persoană, o personalitate, dedicată şi dârză în acelaşi timp, modest deşi a erupt de imaginaţie în lucruri bune şi ziditoare, iar prin corectitudinea în aprecierea potenţialului fiecăruia, verticalitatea morală a Domniei Sale a fost privită cu respect şi primită ca exemplu. Din aceste motive, Dumnezeu s-a îndurat şi i-a dat ca urmaşi copii şi nepoţi, oameni instruiţi şi cu caractere integre.

Aducere permanentă aminte a ceea ce a fost Domnia Sa este un imbold spre bine care ne mângâie durerea plecării dintre cei de aici, a celui care a fost doctorul, colegul şi omul de bine, Dorin Cioflec.

Scanned with OKEN Scanner

Recomandări pentru autori

Materialele care se trimit pentru publicare în revista "Pneumologia" trebuie să fie dactilografiate la două rânduri, pe o singură faţă, în două exemplare. Dacă pentru redactare se utilizează un computer, este de preferat caracterul de literă de 12 puncte. Pentru a evita redactilografierea textului, este preferabil ca manuscrisul să fie însoţit de o disketă conţinând materialul redactat în programul Microsoft Office – Word. Articolele vor cuprinde, în ordine: titlul, autorii şi locul de muncă, introducere, material şi metodă, rezultate, discuţii şi concluzii, bibliografia şi rezumatele (în limbile română, franceză şi engleză). La "rezultate" se vor include şi eventualele tabele care vor fi numerotate şi vor avea un titlu. Iconografia trebuie să fie reprezentativă şi să fie executată suficient de clar pentru a putea fi reprodusă la tipar. Ea va fi însoţită de explicaţia figurilor, dactilografiată pe o pagină separată.

Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăşi: 15 pagini dactilografiate pentru un referat general, 12 pagini pentru o cercetare originală, 6 pagini pentru o prezentare de caz, 1 1/2 pagini pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină.

Referinţele bibliografice vor cuprinde: autorii (numele şi iniţiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (prescurtat – vezi mai jos), volumul şi paginile. Exemplu: Ionescu I., Georgescu S., Intradermoreacţia la PPD, Rev. St. Med. 1952; 21: 62-68 (atenţie la punctuaţie şi la semnele dintre cuvinte!). Este obligatoriu ca în text să se facă referire la titlurile citate, punând în paranteză numărul referinţei bibliografice.

Pentru a veni în ajutorul autorilor, enumerăm mai jos câteva prescurtări internaţionale ale principalelor reviste din domeniul pneumologiei:

Am. J. Respir. Crt. Care Med., Ann Intern. Med., Am. J. Med., Chest, Brit. J. Dis. Chest, Brit. J. Tuberc., Bull. Un. Int. Tuberc., Bull. Wld. Hlth. Org., Europ. J. Cancer, Eur. Respir. J., J. Infect. Dis., Lancet, Med. Hyg., Nature, N. Engl. J. Med., Nou. Med., Pneumoftiz., Poumon, Radiol. Rev., Thorax., Tubercle...

Pentru mai multe detalii privind întocmirea materialelor trimise spre publicare în revista "Pneumologia" se poate consulta anunţul „Recomandări pentru autori" publicat în nr. 3/1991 al revistei.

Calitatea de autor[1]

Numai persoanele care au contribuit la conţinutul lucrării trebuie listate ca autori. Fiecare autor trebuie să îndeplinească cele trei criterii de mai jos (astfel încât să-şi poată asuma în mod public responsabilitatea pentru conţinut):

1. a conceput şi a planificat activitatea care a condus la această lucrare şi/sau a interpretat dovezile pe care le aduce;
2. a scris lucrarea (sau iconografia) sau a revizuit conţinutul acesteia;
3. a aprobat versiunea finală.

Colectarea datelor prezentate în lucrare nu este, în sine, un criteriu pentru calitatea de autor. Persoanele care NU trebuie incluse printre autori sunt: persoane din conducere care nu au fost implicate direct în lucrare, medici care doar au indicat pacienţi sau care au oferit servicii de rutină sau persoane care au dat un ajutor tehnic la realizarea lucrării sau a iconografiei.

[1] După Annals of Internal Medicine, January 1998, p. 1-8, "Ethical and legal considerations: criteria for authorship".

Scanned with OKEN Scanner

Indicații: Ofloxacina este indicată la adulți, pentru tratamentul infecțiilor moderate - grave, induse de germeni sensibili. Infecții ale tractului urinar, acute sau cronice: uretrita gonococică și non-gonococică; prostatite; infecții ginecologice înalte; infecții osteoarticulare - osteomielite; infecții ale tractului respirator: acutizări ale bronșitei cronice, exacerbări ale fibrozei chistice, pneumonii nosocomiale; tuberculoză pulmonară cu micobacterii rezistente, mai ales la pacienții imunodeficienți; infecții ORL - sinuzită cronică, suprainfectarea otitei cronice; profilaxia infecțiilor în chirurgia urechii medii; infecții ale pielii și țesuturilor moi; infecții gastrointestinale: diareea călătorului, gastroenterita cu salmonele, dizenteria bacilară acută, febră tifoidă; infecții intraabdominale, inclusiv colangite și infecții ale micului bazin; septicemie; prevenirea infecțiilor cu germeni gram-negativi la pacienți imuno-deprimați. În infecții cu germeni sensibili, care pun viața în pericol, ofloxacina se poate administra la copii. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la fluorochinolone, ofloxacină sau la oricare dintre componentele produsului; antecedente de tendinopatie asociată cu fluorochinolonele; epilepsie; deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază; copii; sarcină și alăptare. **Atenționări și precauții speciale:** Este necesară atenție deosebită în cazul antecedentelor de convulsii sau existenței factorilor predispozanți. În timpul tratamentului cu ofloxacină este necesară evitarea expunerii la soare sau ultraviolete. Acțiunea ofloxacinei asupra bacilului Koch poate influența negativ diagnosticul bacteriologic al tuberculozei. În cazul tratamentelor îndelungate și/sau al infecțiilor nosocomiale, în special cu stafilococi și pseudomonas este posibilă apariția rezistenței bacteriene. Apariția semnelor de tendinită obligă la oprirea tratamentului și repaus. De asemenea este necesară prudență la pacienții cu miastenia gravis. În tratamentul infecțiilor ginecologice se recomandă asocierea ofloxacinei cu un antibiotic activ pe streptococi și anaerobi. La pacienții cu insuficiență renală este necesară modificarea dozelor și a ritmului de administrare. **Reacții adverse:** Pot apărea tulburări gastrointestinale (greață, vărsături, diaree, rareori dureri abdominale, anorexie, uscăciunea gurii, meteorism, constipație), afectarea aparatului locomotor (mialgii, artralgii, tendinită și ruptura tendonului lui Ahile), tulburări la nivelul SNC (convulsii, cefalee, confuzie, insomnie, tulburări de vedere, amețeală, nervozitate, somnolență, halucinații, parestezii), erupții cutanate, prurit, reacții alergice, reacții de fotosensibilizare. **Doze:** Adulți cu funcție renală normală: doza uzuală este de 1 - 2 comprimate filmate Oflosin 200 (200 - 400 mg ofloxacină), administrate oral la fiecare 12 ore. Este de asemenea posibilă administrarea în doză unică. În infecțiile severe doza poate fi crescută la 3 - 4 comprimate filmate (600 - 800 mg ofloxacină). **Forma de prezentare:** cutii cu 10 comprimate filmate a câte 200 mg ofloxacină. Informații suplimentare despre produs sunt disponibile la cerere.

u nr. 31, sector 1, Bucuresti, Tel: 224.11.34; Fax: 224.56.04

Scanned with OKEN Scanner

Puterea şi înţelepciunea-împreună

- *Eficient împotriva celor mai frecvenţi agenţi etiologici ai infecţiilor respiratorii comunitare.*
- *Administrare: de două ori pe zi*
- *Tratament sigur, cu un antibiotic din grupul macrolidelor.*

Informaţii de prescriere, pe scurt:
Claritromicina este un antibiotic semisintetic din grupul macrolidelor. **Spectrul de acţiune antimicrobiană:** Microorganisme intracelulare, bacterii gram-pozitive, unele bacterii gram-negative şi anaerobi, *Toxoplasma gondii*, micobacterii, cu excepţia *M. tuberculosis*. **Indicaţii:** Infecţii ale căilor respiratorii superioare (anginã, otită medie, sinuzită acută), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (bronşită acută, acutizarea bronşitei cronice, pneumonie comunitară, pneumonie atipică), infecţii cutanate şi ale ţesutului subcutanat, infecţii micobacteriene (*M. avium complex, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*) şi eradicarea *H. pylori* la pacienţii cu ulcer gastric sau duodenal (în asociere cu alte medicamente). **Dozare:** *Adulţi şi copii peste 12 ani:* 250-500 mg de două ori pe zi. Doza maximă zilnică este de 2 g. Pentru eradicarea *H. pylori* în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal, doza este de 500-1000 mg pe zi, de obicei în două prize; durata obişnuită a tratamentului este de 7-14 zile. *Copii sub 12 ani:* 7,5 mg/kg de masă corporală, de două ori pe zi; doza maximă zilnică, de 500 mg, nu trebuie depăşită. Comprimatele nu vor fi masticate. **Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la medicament sau la alte macrolide, afectare hepatică severă, administrarea concomitentă cu terfenadina, cisapridul sau astemizolul. **Interacţiuni:** Warfarina şi alte anticoagulante orale, carbamazepina, teofilina, terfenadina, astemizolul, cisapridul, triazolamul, midazolamul, ciclosporina, tacrolimus, digoxina şi alcaloizi din secara cornută, zidovudina. **Sarcină şi alăptare:** Nu sunt disponibile date referitoare la efecte negative ale claritromicinei asupra sarcinii şi alăptării. Claritromicina va fi folosită în timpul sarcinii şi alăptării doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu. **Reacţii adverse:** Greaţă, vomă, diaree şi dureri abdominale, stomatită, glosită, cefalee, reacţii de hipersensibilitate, modificări tranzitorii ale gustului; cazuri individuale de vertij, stări confuzionale, anxietate, insomnie, coşmaruri; excepţional, creşteri ale enzimelor hepatice şi icter colestatic. **Forma de prezentare:** 14 comprimate, a câte 250 mg sau 500 mg.

Informaţii suplimentare sunt disponibile la producător.

KRKA

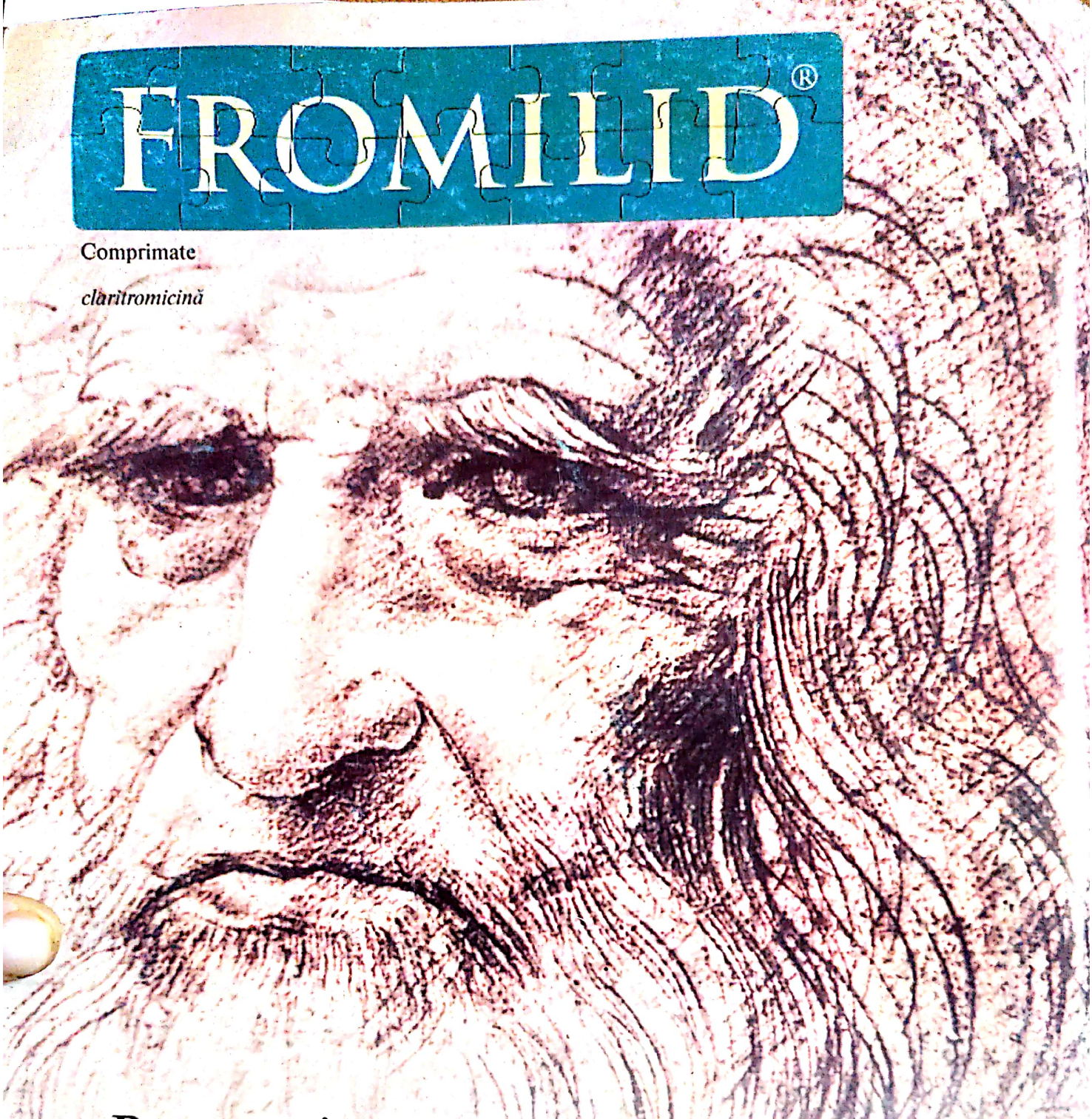
Reprezentanţa pentru România
Str. Alexandru Constantinescu Nr. 33
Sector 1
BUCUREŞTI
Tel./Fax (01) 224 06 10
(01) 224 23 30
(01) 224 23 20
E-mail: office@krka.ines.ro
www.krka.si

Scanned with OKEN Scanner

FROMILID®

Comprimate

claritromicină



Puterea şi înţelepciunea--împreună

- ***Eficient împotriva celor mai frecvenţi agenţi etiologici ai infecţiilor respiratorii comunitare.***
- ***Administrare: de două ori pe zi***
- ***Tratament sigur, cu un antibiotic din grupul macrolidelor.***

Informaţii de prescriere, pe scurt:
Claritromicina este un antibiotic semisintetic din grupul macrolidelor. **Spectrul de acţiune antimicrobiană:** Microorganisme intracelulare, bacterii gram-pozitive, unele bacterii gram-negative şi anaerobi, *Toxoplasma gondii,* micobacterii, cu excepţia *M. tuberculosis.* **Indicaţii:** Infecţii ale căilor respiratorii superioare (anginâ, otită medie, sinuzită acută), infecţii ale căilor respiratorii inferioare (bronşită acută, acutizarea bronşitei cronice, pneumonie comunitară, pneumonie atipică), infecţii cutanate şi ale ţesutului subcutanat, infecţii micobacteriene (*M. avium complex, M. kansasii, M. marinum, M. leprae*) şi eradicarea *H. pylori* la pacienţii cu ulcer gastric sau duodenal (în asociere cu alte medicamente). **Dozare:** *Adulţi şi copii peste 12 ani:* 250-500 mg de două ori pe zi. Doza maximă zilnică este de 2 g. Pentru eradicarea *H. pylori* în tratamentul ulcerului gastric sau duodenal, doza este de 500-1000 mg pe zi, de obicei în două prize; durata obişnuită a tratamentului este de 7-14 zile. *Copii sub 12 ani:* 7,5 mg/kg de masă corporală, de două ori pe zi; doza maximă zilnică, de 500 mg, nu trebuie depăşită. Comprimatele nu vor fi masticate. **Contraindicaţii:** Hipersensibilitate la medicament sau la alte macrolide, afectare hepatică severă, administrarea concomitentă cu terfenadina, cisapridul sau astemizolul. **Interacţiuni:** Warfarina şi alte anticoagulante orale, carbamazepina, teofilina, terfenadina, astemizolul, cisapridul, triazolamul, midazolamul, ciclosporina, tacrolimus, digoxina şi alcaloizi din secara cornută, zidovudina. **Sarcină şi alăptare:** Nu sunt disponibile date referitoare la efecte negative ale claritromicinei asupra sarcinii şi alăptării. Claritromicina va fi folosită în timpul sarcinii şi alăptării doar după o evaluare atentă a raportului risc/beneficiu. **Reacţii adverse:** Greaţă, vomă, diaree şi dureri abdominale, stomatită, glosită, cefalee, reacţii de hipersensibilitate, modificări tranzitorii ale gustului; cazuri individuale de vertij, stări confuzionale, anxietate, insomnie, coşmaruri; excepţional, creşteri ale enzimelor hepatice şi icter colestatic. **Forma de prezentare:** 14 comprimate, a câte 250 mg sau 500 mg.

Informaţii suplimentare sunt disponibile la producător.

KRKA

Reprezentanţa pentru România
Str. Alexandru Constantinescu Nr. 33
Sector 1
BUCUREŞTI
Tel./Fax (01) 224 06 10
(01) 224 23 30
(01) 224 23 20
E-mail: office@krka.ines.ro
www.krka.si

Scanned with OKEN Scanner